

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N°83

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**RETOUR À DOMICILE DES PATIENTS PÉDIATRIQUES EN POST-GREFFE DE
CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : OPTIMISATION DU CIRCUIT
D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS À STATUT PARTICULIER**

Présentée et soutenue publiquement
Le 8 novembre 2024 à Tours
Par **Madame LARDEUX Louise**

JURY

Président

Professeur ANTIER Daniel, Pharmacien, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Faculté de pharmacie et CHRU, Tours

Membres

Docteur COTTERET Camille, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Hôpital Necker – Enfants
malades, APHP, Paris

Docteur FOUCAULT Amélie, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités et Praticien
Hospitalier, Faculté de pharmacie et CHRU, Tours

Docteur HARDOUIN Alexis, Pharmacien titulaire, Pharmacie du Bois du Roy, Avrillé

Docteur PERROUX Charlène, Pharmacien Assistant Spécialiste, CHRU Tours

ANNEE : 2024 - 2025

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, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INfectieuse
DELAYE		MIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT		MIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	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 : Le 8 novembre 2024

L'étudiant Louise LARDEUX

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

À mon président de jury,

Monsieur le Professeur Daniel Antier,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect.

Aux membres du jury,

Au Docteur Amélie Foucault,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour le temps consacré à l'examen de ce travail.

Au Docteur Charlène Perroux,

Je te remercie sincèrement de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci pour ce premier stage de pharmacotechnie. Ton encadrement et mon stage à Clocheville aux côtés de toute l'équipe ont été une expérience déterminante pour ce projet d'inter-CHU. J'ai adoré passer ces six mois à travailler à tes côtés.

Au Docteur Alexis Hardouin,

Merci à toi, Alexis, d'avoir répondu présent pour ce jury. Ta présence me touche particulièrement, sachant que nous avons commencé ce long voyage ensemble dès nos premières années d'études. C'est un vrai plaisir de te compter parmi les personnes qui m'accompagnent jusqu'à cette étape finale. Aux souvenirs d'Angers, aux soirées que j'écourtais souvent et à nos longues discussions. Merci pour ta générosité et ta gentillesse indéfectible.

À ma directrice de thèse,

Au Docteur Camille Cotteret,

Merci d'avoir accepté la supervision et l'encadrement de mon travail. Merci également pour ton accompagnement, tes conseils, tes enseignements, ta bienveillance et tes corrections minutieuses. Ce fut un grand plaisir de revenir six mois à Necker et de contribuer au PharmaPrep's. Je suis ravie d'avoir pu te faire découvrir mes meilleurs playlists en ZAC. J'ai beaucoup appris et beaucoup ri. Merci pour tout.

À l'ensemble des équipes des établissements où j'ai eu la chance de passer, le temps a filé à toute vitesse.

Aux préparatrices et préparateurs de Chartres, Orléans, Clocheville, l'HAD, Necker, Trousseau, merci. Merci à **Pauline**, Wonder Woman secrétaire de Trousseau, pour ton aide durant ces six mois et tes bons plans goûter.

Un grand merci à mes maîtres de stages,

Marie-Josée, pour m'avoir permis de profiter de ce semestre pour explorer et découvrir. Votre expérience et votre bienveillance infaillible ont été des atouts précieux dans mon parcours. Je garde une douce nostalgie de cette toute première fonction d'interne.

Anne-Laure et **Isabelle**, pour votre gentillesse et vos enseignements. **Catherine** pour ton encouragement à faire de l'associatif et à ne jamais renoncer.

Charlène, Sonia, Stéphanie, Véronique, pour ce semestre mémorable à Clocheville, avec la minutie, la rigueur, les rires, et la musique.

Muriel, un grand merci pour ce semestre, ta vie et tes engagements personnels m'ont profondément inspirée. Je partage avec fierté les valeurs que tu défends.

Merci également au **Professeur Cisternino** de m'avoir soutenue dans ma demande d'inter-CHU. À **Élise**, pour tous tes précieux apprentissages en pharmacie clinique. Que cette thèse soit à la hauteur de ton savoir, et qu'elle te procure autant de satisfaction que tes enseignements (ou que mes cookies) m'en ont apporté. Merci à **Vianney**, pour ta grande aide durant ce semestre et tes explications à chacune de nos interrogations. Merci à **Manu**, pour ta bonne humeur permanente, à quelques jours près, ton nom aurait été sur la première page...

Et enfin merci à mes supers externes.

À mes amis, pour tous les moments partagés, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés,

À mes supers co-internes Tourangelles et Tourangeaux, merci.

Aux CAROL. À **Alice**, merci pour tes danses effrénées, que dis-je, endiablées, pour ta joie de vivre de toujours et pour ta grande empathie. On le fera un jour ce Small World ! À **Clémentine**, en écrivant ces mots j'ai comme toi le souffle coupé. Merci pour ton énergie débordante et ton hyperactivité. Tu donnes envie de croquer la vie. À nos orga de tonus et de volley. À **Oksana**, merci pour ton éternelle positivité. À cette rencontre dans les couloirs du sublime internat Paul Gauguin, ta chambre doublement plus grande que la mienne m'a permis de toujours croire en

mes rêves. À **Raph**, merci pour ton écoute, et tous ces vocaux de soutien. Ma reine du style. Mon duo arto-écoféministe. Un courage comme le tien ça ne s'invente pas. ABLP.

Aux pharmas. À ma **Caro**, mon binôme chantant de Cloch'. Merci de me faire autant rire. Merci pour ta franchise hors pair. Hâte d'avoir à nouveau la grippe à tes côtés. À **Rebilard Elise** avec un seul L parce que deux y'avait plus. Mon soutien en ce premier repas d'interne à Tours, mon binôme d'Orléans, mon amie. Merci pour ton rire si particulier et ta positivité indétrônable. Hâte de travailler à tes côtés plus tard dans notre hôpital sur-mesure zéro déchet. BISOU.

À **Julien**, pour tes modèles PDF et PPT précieux qui ont nourri le début de cette thèse. Merci pour ta folie, ton énergie et tes cours de danse endiablées, *que calor*. À **Laetiti**, merci pour ton écoute, ta maturité et tes recettes, que je saigne encore. À **Lélé** pour tous tes précieux conseils pour ce travail, pour ta fine écoute et ton soleil de vie permanent. À **Lisa**, mon binôme dans l'adversité, merci (un peu mais pas trop) pour ton caractère de grande drama queen super-star Marseillaise. À **Manon** ma star, quel plaisir ce semestre à tes côtés. Merci pour ton sourire XXL de petite fouine à travers la porte du bureau. À **Oliv'**, merci pour ta profonde gentillesse et ton aide ce semestre. Merci, aussi et surtout, à ton palais de Doberman, grâce à lui, tu as animé nos midis à l'internat. À **Pop's**, pour ta confiance, pour tout, tout le temps. (Surtout en l'espace de ton placard à vêtements). Merci pour tes conseils si avisés.

À la team jeux. Un immense merci à **Bananas**, **Max** et **Léandre**, mes sauveurs, pour m'avoir soutenue dans ces parties d'Isaac où j'ai été cruellement opprimée, écrasée sous le poids d'une injustice implacable, face à un adversaire sans âme, déterminé à m'achever.

À **JLM**, comme un co-interne mais avec un peu plus de bouteille. Merci pour ton écoute et pour cette découverte de cave de bar pizzeria du mercredi. Hâte de te raconter cette journée en 8min30 sur Messenger.

À **Mel**, pour ton écoute et pour nos longues discussions salle de bain + tagada.

À **Agathe, Alexandre, Chloé B, Claire, Clément, Edo, Elsa, Émeline, Emma, Isa, JE, Léa, les Louis, les Louise, Lucie, Marin, Marine, Marion, Mathilde, Mathieu F, Matthieu R, Nathan, Quentin, Rémi, Walid.**

Hâte de trinquer avec vous tous ce soir.

À mes supers co-internes et pharmaciens de Necker. Alex, Anaïs, Jeanne, Léa Feu, Léa Cheval, Lucas. Merci pour le rire, merci pour les mots fléchés, merci pour les mêmes. Vive les yaourts 2022. Merci à Arnaud pour la musique, merci à Camille G pour la *Capybara Song* et ces heures en ZAC, merci à Camille C de m'avoir laissé mettre du ABBA (un peu).

J'ai adoré travailler avec vous tous. Merci à vous d'avoir fait de ces six mois une expérience aussi riche en humour qu'en apprentissage.

À Chloé, Sixtine, Thamila, mes amies de toujours. Depuis 25 ans, ensemble, nous avons grandi, appris et évolué. Nos parcours si différents nous enrichissent, j'en suis si fière. Chlo, ma marraine du féminisme, tu es une source d'inspiration. Sixtou, tu me rappelleras toujours que l'engagement qui est le nôtre est juste et essentiel. Thémichou, toi qui sais si facilement créer les liens, tu nous fédères quand on est toutes réunies. Je suis extrêmement heureuse et honorée que vous soyez là aujourd'hui. Merci pour les riches moments passés à vos côtés et pour votre soutien durant ces longues années passées. Merci pour toutes les aventures qu'il reste encore à venir.

À la team gold BCZ, Émilie, François, Grégoire, Hugo, Margaux, Paul, merci pour votre soutien et présence. Notre amitié résiste à l'épreuve du temps et des kilomètres, c'est quelque chose d'incalculable. Je garde précieusement tous les souvenirs de MJB, de collège et de lycée que nous avons créés ensemble.

À Elias, pour m'avoir soutenue, rassurée, et toujours valorisée tout au long de ces années. Si je suis arrivée jusqu'ici, c'est en grande partie grâce à toi et je t'en serai éternellement reconnaissante. Merci pour l'aventure parisienne. Merci pour ta bienveillance, ton humour et ta présence indéfectible, qui m'ont si souvent portée.

Aux pharma Angers, l'expérience fut brève mais intense, j'ai passé deux superbes années dans la meilleure ville de France à vos côtés. Merci Antoine pour ta merveilleuse compagnie en Belgique comme à Paris, j'ai adoré tous ces moments passés avec toi et j'espère en revivre à nouveau. Merci Angèle pour notre duo de choc à la fac et pour ces appels téléphoniques de remise à niveau. Tu es un modèle de courage et de détermination. Merci à Alex, Capu, Charlotte, Charlie, Craig, Dodo, Julie, Justine, Laura, Lucas, Marion L, Marion F, Val.

Aux pharma Paris, Adrien, Margot, Nyota, Tim, SimSim, merci de m'avoir accueillie à l'ALLEE et de ne m'avoir jamais fait cotiser. La plus belle preuve d'amitié réside là-dedans. J'ai adoré tous

les moments passés à vos côtés, à la fac comme au bar du temps de mes premières chouffes. Hâte de poursuivre les aventures, les bébés et les mariages, on est sur la bonne lancée.

Aux Rochelais, Poitevins, j'ai aussi beaucoup vibré au cours de cet internat grâce à vous. Merci **Maël** pour ton engagement et pour cette excentricité que j'adore, merci pour tes encouragements et ton aide dans les côtes des Pays-Bas, des Landes mais surtout de la Bretagne. Merci **Alex, Bendo** (ta bonne poire préférée ne t'aurait pas oublié quand même), **Rosie, Beau Gosse Mystérieux, Océ, Thibault**, pour tous ces festivals et vacances extraordinaires. Je chérirai toujours les moments que nous avons passés ensemble.

À ma vie, mon sang, ma chair, Guillaume, mon ami sincère, merci pour tes vocaux de 2h50, pour ton écoute attentive, pour tes 1000 conseils, pour ton soutien pas toujours infaillible mais qui me remet dans le droit chemin, pour ton rayonnement de soleil interplanétaire, pour les doutes partagés et les conseils de vie, ma vie. Tu as sublimé mon internat. Je n'ai pas l'impression qu'on se lasse un jour. Merci d'être là aujourd'hui, j'aurai tout annulé sinon. J'ai hâte de vivre l'expérience d'une vie avec toi. J'ai hâte de te mater pendant 8 mois au Canada.

À Le Paul, ma CH**** !!!! Je suis extrêmement fière d'avoir à ce point mis le pied dans la porte en novembre, décembre, janvier, février, mars, et avril 2021. J'ai gagné un ami extraordinaire grâce à ça. Merci de toujours trouver les mots. Nos grandes discussions m'ont toutes grandies. Tu es d'une douceur et d'une empathie rare. Tu vois ce qu'il y a de meilleurs chez les autres. Et surtout, mais ça va poou ou quoi là de faillir pas venir, ce pot de thèse c'est pas du Monin mais il mérite d'être vécu !!!

À Le Matheus, yjyrz, dcn ejc, sz rcjl, cj nmsi rz qjz tj vzju, dzhrb ycj s'mvzotjhz, zt qjzssz mvzotjhz ! Amoa tcb dco botzhomt o'mjhmbt yms ztz sz dddz. Rzhtmbodznz jo yzj ysja imez. Amoa dcb se tbzo mjhmbt ztz ysjs hzycomot, zt ajhtcj dcoeba echz. Tj ma ztz sm pcjiizz e'mehzomsbnz ecot x'mvmba pzscbn. Tj d'ma imbt zrschz.

X'zayzhz qj'zoazdpsz, co m hszvz sz ezib ez imbhj joz ebiizhorz, dddz m octhe yzbtz zrnzssz. Dzhrb ycjh sza nzjhza ez acddzbs qjz tj ma amrhbibzza. Dzhrb mju rmdboea ez ycjzssza. Dzhrb ez d'mvcbh sabaaz ycdyzh tcjt tcn Apctbif.

Mebzj, oj m pbzotct. Qjz rz acbt s'jo cj s'mjthz tj hzatzhma tcjxcjhs joz ymgz dddchmpsz ez rza moozza.

Xz t'mbdz pbzo, amoa sz pbzo.

À ma famille,

À mes oncles et tantes, Frédéric, Sonia, Séverine, Sylvie, Thierry. Merci pour les vacances, les rires de Noël, le karting. Merci d'avoir toujours tenté au mieux de comprendre ce long cursus qui est le mien.

À mes cousins et cousines. Alizée, à nos après-midi au mail, sur Jeux.fr ou à nettoyer la caravane de Mozé. **Lisa, Marie, Mathieu, Victoria,** à nos vacances respectives chez les uns et les autres, à la mer, en Espagne, au jardin et au Prince of Persia du PC de mamie Béa.

Souvent considérés comme mes frères et sœurs vous le savez. Merci pour tous les moments passés ensemble.

À mamie Monique, la pile électrique, merci pour ton éternelle énergie qui en impressionne plus d'un. Merci pour ton soutien, tes appels et ta gentillesse. Merci pour ces encouragements et ces petits mots qui m'ont guidé pendant mes études. Merci pour les patates sautées. Sache que si je peux faire la star avec mon pseudo accent québécois, c'est grâce à toi et ton abonnement Canal + Cinéma.

À mes parents adorés, merci pour votre soutien inconditionnel et votre écoute sans faille. M'encourageant partout, tout le temps, pour tout. M'emmenant partout, tout le temps, pour tout. Je me sens tellement heureuse et gâtée d'avoir eu une enfance comme la mienne, entourée d'animaux et de nature.

Merci maman, oui tu as souvent raison. Merci pour tes mots, pour Dalida, pour la danse, pour le chant, pour la créativité. Merci papa pour ta curiosité et ta gentillesse extrême, merci pour le sport, la nature, les animaux, l'histoire. Merci à tous les deux pour la musique. Merci de m'avoir toujours donné goût à tout.

Merci pour les déménagements et les aller-retours à Chartres, Orléans, Tours, Paris et pour la relecture extrêmement minutieuse de cette thèse.

Je vous aime profondément.

À mamie Béa

À papi Guy

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	18
II. PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE	19
A. L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏTIQUES AU SEIN DE L'UNITE D'IMMUNO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE A L'HOPITAL NECKER – ENFANTS MALADES	19
1. <i>L'allogreffe de CSH.....</i>	19
a) Définitions	19
(1) CSH.....	19
(2) La greffe	19
(3) Les greffons : origines	22
2. <i>Indications de l'allogreffe de CSH à l'hôpital Necker</i>	23
a) Déficits immunitaires	24
b) Hémoglobinopathies	28
(1) Drépanocytose.....	29
(2) Thalassémies.....	30
c) Maladies métaboliques	31
d) Aplasies médullaires.....	32
3. <i>Particularités du traitement médicamenteux post-greffe de CSH en pédiatrie.....</i>	33
a) Les traitements en pédiatrie	33
(1) Généralités	33
(2) Voies d'administration et formes galéniques	33
b) Prophylaxies médicamenteuses post-greffe de CSH en pédiatrie.....	34
c) Rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte.....	39
d) Traitements autres	41
(1) Acide ursodésoxycholique	41
(2) Magnésium	42
B. CIRCUIT D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS A STATUT PARTICULIER.....	43
1. <i>Généralités.....</i>	43
2. <i>Circuit d'approvisionnement.....</i>	43
a) Circuit en ville	43
b) Circuit hospitalier ambulatoire l'hôpital.....	44
c) Double circuit	45
3. <i>Préparations magistrales, hospitalières et officinales</i>	45
a) Généralités	45
(1) Préparations magistrales	46
(2) Préparations hospitalières.....	46
(3) Préparations officinales	46
b) Règles de prescription et de dispensation.....	47
c) Sous-traitance : définition et principes	48
d) Le cas particulier de la pédiatrie.....	48
4. <i>Accès dérogatoires.....</i>	49
a) AAP	49
b) AAC	50
c) Règles de prescription et de dispensation.....	50
C. COORDINATION VILLE-HOPITAL	51
1. <i>Définition</i>	51
2. <i>Une mise en place progressive.....</i>	52
a) Rappels historiques	52
b) Lien ville-hôpital : exemples d'initiatives nationales et régionales	52
(1) Plans d'actions : diagnostics et appels à projets.....	52
(2) Initiatives de la Fédération Hospitalière de France	53
(3) Projets spécifiques et expérimentations	53
(4) Formations pluridisciplinaires.....	53
3. <i>Enjeux</i>	54
a) Sécurité et qualité de prise en charge.....	54

b) Économiques	55
4. <i>Place du pharmacien dans la coordination ville-hôpital</i>	56
a) Pharmacien hospitalier	56
b) Pharmacien d'officine	57
c) Interprofessionnalisme	57
5. <i>Limites</i>	58
D. TECHNOLOGIES ET APPLICATIONS MOBILES EN SANTE	59
1. <i>Introduction</i>	59
2. <i>Exemple d'applications mobiles en santé</i>	60
3. <i>Enjeux</i>	61
E. DIFFICULTES ET BESOINS RENCONTRES PAR LES PATIENTS ET LEURS AIDANTS A LA SORTIE DE L'HOSPITALISATION EN UIHR	62
1. <i>Difficultés</i>	62
2. <i>Besoins</i>	62
 III. PARTIE 2 : MISE EN PLACE D' ACTIONS POUR FLUIDIFIER LE CIRCUIT D' APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS A STATUT PARTICULIER LORS DU RETOUR A DOMICILE DES PATIENTS PEDIATRIQUES EN POST-GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES	64
A. INTRODUCTION	64
B. OBJECTIFS	64
C. MATERIEL ET METHODE	65
1. <i>Analyse des prescriptions de sortie</i>	65
2. <i>La relecture systématique des prescriptions de sortie</i>	65
3. <i>L'entretien téléphonique avec les officines</i>	66
4. <i>Questionnaire à destination des internes en médecine de l'UIHR</i>	66
a) Fréquence de rédaction des prescriptions de sortie	66
b) Difficultés liées à la rédaction des prescriptions de sortie	67
c) Difficultés liées à l'explication des prescriptions aux parents/aidants	67
d) Item attendus et souhaités dans l'application mobile	67
5. <i>Conception d'une application mobile</i>	68
D. RESULTATS	68
1. <i>Analyse des prescriptions de sortie</i>	68
a) Population à l'étude	69
(1) Age et sexe	69
(2) Pathologies	70
b) Traitements médicamenteux prescrits pour le retour à domicile	71
(1) Nombre de principes actifs prescrits	71
(2) Principes actifs prescrits	72
(3) Types de traitements médicamenteux	74
2. <i>Relecture systématique des prescriptions de sortie</i>	75
a) Bilan à 3 mois	75
b) Document d'aide à la relecture des prescriptions de sortie	76
3. <i>L'entretien téléphonique avec les officines</i>	77
a) Bilan à 3 mois	77
b) Document d'aide à l'entretien téléphonique avec les officines	78
4. <i>Réponses au questionnaire à destination des internes</i>	78
a) Fréquence de rédaction des prescriptions de sortie	78
b) Difficultés liées à l'élaboration des prescriptions	79
c) Difficultés liées à l'explication des prescriptions aux parents/aidants	80
d) Item attendus et souhaités dans l'application mobile	81
5. <i>Application mobile : contenu et conception</i>	82
a) Plateforme de mise en place	82
b) Développement et création de l'application	82
c) Contenu de l'application	83
E. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	87
1. <i>Discussion</i>	87

a)	Analyse des prescriptions de sortie	87
(1)	Age et sexe.....	87
(2)	Pathologie	87
b)	Traitements médicamenteux prescrits pour le retour à domicile	88
(1)	Nombre de principes actifs prescrits	88
(2)	Principes actifs prescrits	89
(3)	Types de principes actifs prescrits et formes galéniques.....	89
c)	Relecture systématique des prescriptions de sortie	91
(1)	Bilan à 3 mois.....	91
(2)	Document d'aide	92
d)	Entretien téléphonique avec l'officine	92
(1)	Bilan à 3 mois.....	92
(2)	Document d'aide	93
e)	Questionnaire.....	94
f)	Application	94
2.	<i>Perspectives</i>	95
IV.	CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE		109

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie et différents types de DIP (19).....	26
Figure 2 : Structure de l'hémoglobine (23)	28
Figure 3 : Types d'hémoglobinopathies	29
Figure 4 : Illustration d'une hémoglobine S (HbS) (26)	29
Figure 5 : Numération approximative des cellules immunitaire (exprimé en pourcentage de la normale) avant et après la greffe (48)	35
Figure 6 : Les quatre étapes du circuit du médicament (70).....	43
Figure 7 : Raisons du recours à la sous-traitance des préparations magistrales (71)	48
Figure 8 : Flow-chart de la population étudiée	69
Figure 9 : Nombre d'interventions pharmaceutiques selon les catégories	76
Figure 10 : Fréquence de réalisation des prescriptions de sorties de internes du service de l'UIR.....	78
Figure 11 : Réponse à la question concernant les difficultés à l'élaboration des prescriptions de sortie	79
Figure 12 : Réponses à la question concernant l'origine de ces difficultés.....	79
Figure 13 : Difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients	80
Figure 14 : Origine des difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients.....	80
Figure 15 : Informations que les internes aimeraient retrouver au sein d'une application	81
Figure 16 : Nom et logo de l'application créée	83
Figure 17 : Capture d'écran du menu général de l'application	83
Figure 18 : Capture d'écran de la barre de recherche	84
Figure 19 : Captures d'écran de l'interface « médicaments » et d'une fiche médicament (ici le Letermovir).....	85
Figure 20 : Captures d'écran de l'interface « disponibilité »	86
Figure 21 : Captures d'écran de l'interface « infos médicales »	86

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents acteurs de la réponse anti-infectieuse et mécanismes d'action (19)	24
Tableau 2 : Différents types de DIP (19).....	26
Tableau 3 : Prophylaxies des infections virales, fongiques et bactériennes	36
Tableau 4 : Classification historique des GvHDa et GvHDc	39
Tableau 5 : Classification actualisée des GvHDa et GvHDc (57)	40
Tableau 6 : Exemples d'applications mobiles en santé	60
Tableau 7 : Répartition des âges des patients de l'étude	70
Tableau 8 : Indications des greffes de CSH des patients en projet de sortie	70
Tableau 9 : Répartition des prescriptions de sortie par nombre de principes actifs	72
Tableau 10 : Classement des 10 traitements médicamenteux les plus prescrits pour le retour à domicile	72
Tableau 11 : 10 traitements médicamenteux les plus prescrits pour le retour à domicile : formes galéniques disponibles et statut réglementaire.....	73
Tableau 12 : Traitements médicamenteux prescrits selon le type	74

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire à destination des internes prescripteurs du service de l'UIHR.....	99
Annexe 2 : Document d'aide à la relecture d'ordonnances de sortie de l'UIHR.....	100
Annexe 3 : Document d'aide à l'entretien téléphonique avec les officines.....	101
Annexe 4 : Données Excel sources pour la création de l'application en version test	104
Annexe 5 : QR-code d'accès à l'application Pharm'UIH	108

INDEX DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CSP	Cellules souches périphériques
CSP	Code de la santé publique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CMV	Cytomégalo virus
DIP	Déficits immunitaires primitifs
DM	Dispositif médical
EBV	Epstein Bar Virus
GHS	Groupe homogène de séjour
GvH	Graft versus Host
GvHD	Graft versus Host Disease
G CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
HAS	Haute autorité de santé
HLA	Human leukocytes antigen
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
HSV	Herpes simplex virus
IDE	Infirmier diplômé d'état
IMC	Indice de masse corporelle
IPAQSS	Indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins
IPEX	Immune dys-regulation polyendocrinopathy X linked syndrome
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
JAK	Janus Kinase
MHM	Maladies héréditaires du métabolisme
MSS	Messagerie médicale sécurisée
MVO	Maladie veino-occlusive
PUI	Pharmacie à usage intérieur
SAU	Service d'accueil des urgences
SCID	Severe combined immunodeficiency
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
UIHR	Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie
VZV	Varicelle zona virus

I. INTRODUCTION

Pour certaines maladies d'origine génétique pédiatriques non malignes ayant une morbi-mortalité très importante, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est parfois l'unique option thérapeutique curative. Bien que ce traitement soit caractérisé par une prise en charge prolongée et complexe, assortie de risques inhérents, il offre la possibilité d'une amélioration substantielle de la qualité de vie des patients, souvent affectés par des manifestations cliniques sévères.

Le retour à domicile des patients pédiatriques ayant bénéficié d'une greffe de CSH, après une hospitalisation prolongée, soulève des défis majeurs. Parmi ceux-ci, la disponibilité des traitements et la complexité de leurs circuits d'approvisionnement, souvent dépendants de leur stade de développement, constituent un enjeu central. En outre, les particularités administratives et galéniques de ces traitements ajoutent un niveau de difficulté supplémentaire, ce qui nécessite une compréhension approfondie pour garantir l'adhésion optimale des patients et de leurs aidants.

Cette problématique s'inscrit dans le cadre plus large de la « stratégie de transformation du système de santé » qui repose sur cinq axes essentiels : la qualité et la pertinence des soins, les modes de financement et de régulation, le virage numérique, la formation et la qualité de vie au travail des professionnels de santé, ainsi que l'organisation territoriale des soins (1).

De plus, la notion de qualité des ordonnances émerge comme un véritable enjeu, illustrée par l'introduction en 2016 du critère « qualité de document de sortie » dans l'évaluation des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (IPAQSS), par la Haute Autorité de Santé (HAS) (2).

Dans ce contexte, un projet a été initié en partenariat avec la pharmacie à usage intérieur (PUI) et l'unité d'immuno-hématologie et rhumatologie (UIHR) pédiatrique de l'hôpital universitaire Necker-Enfants Malades. Il vise à intégrer une expertise pharmaceutique afin de soutenir les équipes médicales et soignantes, tant hospitalières que libérales, dans la gestion des médicaments lors du retour à domicile après une greffe de CSH.

Ce travail, dont objectif final est l'optimisation du circuit d'approvisionnement des médicaments à statut particulier, se divise en deux parties : la première expose les spécificités de l'allogreffe de CSH, du circuit d'approvisionnement des médicaments, de la coordination ville-hôpital et des technologies en santé. La deuxième partie présente la mise en œuvre et les résultats des actions menées, notamment la relecture systématique des prescriptions de sortie, la réalisation d'entretiens téléphoniques avec les officines de proximité des patients greffés ainsi que la conception d'une application mobile en version bêta.

II. PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE

A. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au sein de l'unité d'immuno-hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker – Enfants malades

1. L'allogreffe de CSH

a) Définitions

L'allogreffe de CSH constitue une procédure thérapeutique curative pour de nombreuses hémopathies et certaines maladies d'origine génétiques rares. Elle joue un rôle de thérapie cellulaire antitumorale.

Le principe général de cette procédure est la destruction de la moelle osseuse du receveur afin de la reconstituer avec un greffon prélevé sur un donneur compatible (3).

(1) CSH

Les CSH, présentes dans la MO, constituent une réserve naturelle indispensable à l'organisme, capable de produire à chaque division, des copies d'elles-mêmes ; un phénomène qui les définit, appelé auto-renouvellement. Elles peuvent également produire d'autres types de cellules plus spécialisées, c'est le processus de différenciation. Ainsi, les CSH ont la capacité de régénérer les cellules spécialisées qui ont été épuisées ou endommagées. Elles sont donc à l'origine de toutes les cellules du sang comme les macrophages, les lymphocytes, les neutrophiles, les hématies ou encore les plaquettes. Le moindre défaut dans ce processus de différenciation peut entraîner des maladies sévères, telles que des leucémies, des déficits immunitaires, des lymphopénies ou encore des myélodysplasies (5).

(2) La greffe

La transplantation de CSH, communément appelée « greffe » consiste à administrer par voie intraveineuse (IV) des CSH afin de restaurer la fonction médullaire chez un patient dont la moelle osseuse a été détruite. Cette destruction peut résulter d'un traitement intensif pour une pathologie tumorale, notamment une hémopathie maligne, ou être causée par des conditions telles qu'une aplasie médullaire, un déficit immunitaire primitif, ou une anomalie constitutionnelle grave affectant l'hématopoïèse ou le système enzymatique (6).

La procédure de greffe de CSH se déroule en deux étapes. Tout d'abord, la moelle osseuse du receveur est détruite lors de l'étape de conditionnement. Par la suite, les CSH, prélevées chez un donneur compatible, sont administrées.

Dans le domaine de la greffe, chaque paramètre revêt une importance cruciale : le choix du donneur, la méthode de prélèvement et le processus de greffe doivent être soigneusement intégrés afin d'offrir au patient les meilleures chances de survie tout en minimisant les complications (6).

Ce choix de donneur est basé sur la compatibilité HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Les molécules du système HLA constituent un ensemble d'antigènes, aussi appelés marqueurs, qui s'expriment à la surface de la majorité des cellules de l'organisme. Ce système permet à chaque individu de reconnaître ses propres cellules, engendrant ainsi une distinction entre le « soi » et le « non soi ». Avant chaque greffe, un typage HLA est effectué pour évaluer la compatibilité entre deux individus.

On distingue deux grands types de greffes de CSH : l'autogreffe et l'allogreffe.

L'autogreffe, du latin « *autós* », signifie « soi-même ». C'est une procédure chirurgicale dans laquelle les CSH sont prélevés sur un individu et réimplantés au même individu. Cette technique est souvent utilisée pour traiter des pathologies malignes hématologiques ou des tumeurs solides.

L'allogreffe, du latin « *allós* », signifie « autre ». Cette procédure implique le prélèvement de CSH sur un donneur, qui peut être un parent ou un donneur non apparenté. Elle est souvent utilisée dans le traitement de maladies hématologiques, telles que les leucémies, les lymphomes ou les syndromes myélodysplasiques (7,8).

Les allogreffes sont classées en trois sous-groupes en fonction du type de donneur et du niveau de compatibilité HLA :

- Les allogreffes géno-identiques ou HLA identiques,
- Les allogreffes phéno-identiques,
- Les allogreffes haplo-identiques.

(i) *Allogreffe géno-identique*

Il s'agit d'une greffe intra-familiale, généralement réalisée entre frère et sœur, à l'exclusion des jumeaux monozygotes. Le donneur et le receveur partagent un système HLA identique, ayant hérité des mêmes haplotypes que leur parents (8).

(ii) *Allogreffe phéno-identique*

Lorsqu'un donneur familial n'est pas disponible, la recherche de compatibilité repose sur la fréquence des antigènes HLA du patient dans la population générale.

La compatibilité entre deux individus est déterminée par la similitude d'expression de cinq gènes principaux :

- trois gènes de classe I classiques : HLA-A, HLA-B et HLA-C,
- deux gènes de classe II : HLA-DRB1 et HLA-DQ1

Les dix allèles associés à ces cinq gènes sont ensuite analysés afin d'établir un profil de compatibilité. La probabilité de compatibilité entre deux individus non apparentés pour les haplotypes des gènes HLA-A, -B, -C, -DR et -DQ est d'une chance sur un million, c'est la greffe phéno-identique 10/10. Si l'un des haplotypes diffère pour un ou plusieurs gènes, on parle de greffe incompatible (*mismatch*). Selon le nombre d'allèles différents, la greffe peut être qualifiée de phéno-identique HLA 9/10, 8/10, etc. Plus le nombre de *mismatch* est élevé, plus le risque de non-prise de greffe et de maladie du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host Disease*, GvHD) augmente (9).

Les donneurs sont recherchés au sein de registres nationaux ou internationaux. En France, la loi de bioéthique de 2004 confie à l'Agence de la biomédecine la gestion de ces fichiers, qui recensent environ 150 000 donneurs français et plus de 10 millions au niveau international, répartis sur 56 pays. Le don de CSH est strictement encadré par la loi : il doit être gratuit, anonyme et volontaire, avec un consentement libre et éclairé. Pour les mineurs, le don est exceptionnel et limité aux dons intra-familiaux, nécessitant l'accord du mineur ainsi que celui de ses représentants légaux. En 2005, 42 % des greffes étaient phéno-identiques (8).

(iii) *Allogreffe haplo-identique*

Un donneur haplo-identique est un membre de la famille du receveur partageant seulement un haplotype commun, ce qui signifie que 50 % des antigènes HLA sont différents. Ce type de donneur peut être un parent, un enfant, un oncle, une tante ou un cousin. Il est certain qu'un parent est haplo-identique à son enfant, et la réciproque est également vraie (6).

Les greffes haplo-identiques connaissent un essor important, favorisé par une meilleure compréhension des mécanismes de greffe, des progrès dans les protocoles de conditionnement, ainsi qu'une maîtrise de la réaction du greffon contre l'hôte (10). En effet, quelques jours après sa greffe, le patient reçoit une forte dose de cyclophosphamide ce qui permet de favoriser la prise de greffe tout en réduisant les risques de GvHD (11).

(3) Les greffons : origines

Jusqu'à la fin des années 1980, la moelle osseuse était l'unique source de CSH. Depuis, deux nouvelles sources ont été développées permettant de pallier le manque de donneurs familiaux géno-identiques. C'est pourquoi l'expression "greffe de CSH" a progressivement remplacé celle de "greffe de moelle osseuse".

(i) La moelle osseuse (MO)

Le prélèvement est réalisé sous anesthésie générale ou loco-régionale, au bloc opératoire, au niveau des crêtes iliaques postérieures. Il est basé sur le poids du donneur, généralement 10 mL/kg, sans excéder 20 mL/kg. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) provenant de la moelle osseuse entraîne un risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) inférieur à celui observé avec les cellules souches périphériques (CSP) (12). Parmi les inconvénients de cette technique figurent la douleur associées à l'intervention, les risques liés à l'anesthésie générale ainsi qu'une hospitalisation de 48 à 72 heures.

La moelle osseuse est la source la plus utilisée chez les enfants ; en France, en 2017, elle restait la source de 74,9 % des greffes allogéniques chez les enfants de moins de 18 ans (13).

(ii) Le sang périphérique

Le sang contient suffisamment de CSP pour permettre une greffe après un conditionnement myéloablatif. A l'origine, ces applications ont été principalement développées dans le cadre des autogreffes.

Le recueil est réalisé par cytophérèse périphérique après mobilisation des CSH grâce au facteur de croissance *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF), facilitant ainsi une prise de greffe plus rapide. Par conséquent, les CSH d'origine périphérique sont de plus en plus utilisées pour les greffes allogéniques (6).

L'un des principaux avantages de ce type de greffe de CSH est la récupération rapide de l'hématopoïèse, en comparaison avec l'utilisation de la moelle osseuse, ainsi qu'une augmentation des taux de survie sans maladie et de survie globale chez les patients présentant des tumeurs malignes hématologiques à haut risque. Toutefois, l'inconvénient majeur est un risque accru de GvHD chronique dans la greffe de CSH allogénique en raison d'un nombre élevé de lymphocytes T circulants (12).

En France, en 2017, le sang périphérique était la source de 5,8 % des greffes allogéniques réalisées chez les enfants de moins de 18 ans (13).

(iii) Le sang placentaire

Prélevées à partir du cordon ombilical immédiatement après la naissance et l'accouchement du placenta, les cellules de sang placentaire sont ensuite cryoconservées. Elles sont utilisées dans les greffes allogéniques HLA compatibles et non HLA compatibles chez l'enfant et l'adulte (8).

Cette méthode présente l'avantage d'exiger une compatibilité moins stricte, ce qui augmente les chances de trouver des unités de cordon compatibles en quelques jours. De plus, moins de cas de GvHD sont observés.

Les inconvénients sont une prise de greffe plus lente par rapport à la MO et aux CSP, un volume de prélèvement souvent plus faible et une augmentation des complications infectieuses en raison d'un taux de récupération hématopoïétique lent (14,15).

En France, en 2017, le sang placentaire était la source de 19,7 % des greffes allogéniques chez les enfants de moins de 18 ans (13).

2. Indications de l'allogreffe de CSH à l'hôpital Necker

L'UIHR pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades (UIHR) effectue environ 50 greffes de CSH par an dans le but de traiter de manière curative des déficits immunitaires primitifs (DIP), des aplasies médullaires, des hémoglobinopathies et des maladies métaboliques.

a) Déficits immunitaires

Les DIP sont un groupe de maladies génétiques hétérogènes rares, caractérisées par une défaillance ou une altération de l'immunité congénitale ou adaptative. Parmi ces pathologies, les déficits immunitaires combinés sévères (*severe combined immunodeficiencies*, SCID) sont les plus graves, entraînant le décès du nourrisson ou du jeune enfant, sauf en cas de traitement approprié (16).

En France, en 2021, un total de 8 013 patients porteurs de DIP a été recensé, parmi lesquels 54 % étaient des individus de sexe masculins et 46 % des individus de sexe féminins. Au sein de cette population, 1 254 patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH, tandis que 33 ont été traités par thérapie génique (17).

D'un point de vue physiologique, l'immunité innée, également appelée immunité « non spécifique », représente la première ligne de défense de l'organisme. Elle agit rapidement pour identifier et neutraliser les agents pathogènes grâce à des barrières physiques et des cellules immunitaires telles que les macrophages et les neutrophiles. En revanche, l'immunité adaptative, également appelée immunité « spécifique », qui inclut la réponse humorale et cellulaire, est une réponse lente et orientée sur un pathogène. Son rôle est de protéger l'organisme d'une nouvelle agression grâce à la « mémoire » immunitaire. La phase humorale implique la production d'anticorps (ou immunoglobulines) par les lymphocytes B en réponse à un antigène et la phase cellulaire fait intervenir les lymphocytes T pour reconnaître et détruire les cellules infectées ou cancéreuses (18). Ainsi, leur fonction est de lutter contre les agents pathogènes et le développement d'infections. (Tableau 1)

Ce système est soumis à une régulation complexe dont l'altération peut conduire à des dysfonctionnements variés, pouvant se traduire par un défaut de fonction, un excès de fonction, ou une combinaison des deux (19).

Tableau 1 : Différents acteurs de la réponse anti-infectieuse et mécanismes d'action (19)

Type de réponse	Éléments du système immunitaire	Rôle
Phase humorale		
Innée	▪ Peptides antimicrobiens	▪ Activité microbicide directe
	▪ Complément	▪ Opsonisation ▪ Lyse (complexe d'attaque membranaire)
Adaptative	▪ Anticorps	▪ Opsonisation ▪ Fixation du complément (lyse, phagocytose)
Phase cellulaire		
Innée	▪ Polynucléaires neutrophiles (PNN)	▪ Phagocytose (bactéries extracellulaires, champignons)
	▪ Macrophages	▪ Phagocytose (bactéries extracellulaires, champignons) ▪ Présentation d'antigènes
Intersection inné/adaptatif	▪ Cellules dendritiques	▪ Présentation d'antigènes
	▪ Lymphocytes NK (<i>Natural Killer</i>)	▪ Reconnaissance de cellules infectées ou transformées ▪ Production de cytokines (Interféron γ)
Adaptative	▪ Lymphocytes B	▪ Production d'anticorps (différenciation en plasmocytes) ▪ Présentation d'antigènes
	▪ Lymphocytes T CD4	▪ Activation et maturation (cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T CD8) ▪ Production de cytokines (IL4, IFN γ)
	▪ Lymphocytes T CD8	▪ Reconnaissance et lyse spécifique (dépendante de l'antigène) des cellules infectées ou transformées (perforine, granzyme B) ▪ Production de cytokines (IFN γ)

D'un point de vue physiopathologique, les déficits immunitaires peuvent être classés en deux grandes catégories :

- Les déficits primitifs, d'origine génétique, qui sont présents dès la naissance,
- Les déficits secondaires, acquis au cours de la vie.

Ces déficits peuvent affecter soit le système immunitaire inné (qui inclut des composants comme le complément, les phagocytes, les lymphocytes NK) soit le système immunitaire adaptatif (impliquant les lymphocytes B et/ou T). Actuellement, on recense plus de 250 syndromes de déficits immunitaires génétiques différents. (Figure 1 et tableau 1). Environ 60 % des personnes atteintes de déficits immunitaires primitifs sont de sexe masculin. Cette prévalence s'explique par le fait que nombre de ces déficits sont liés à des mutations sur le chromosome X (20).

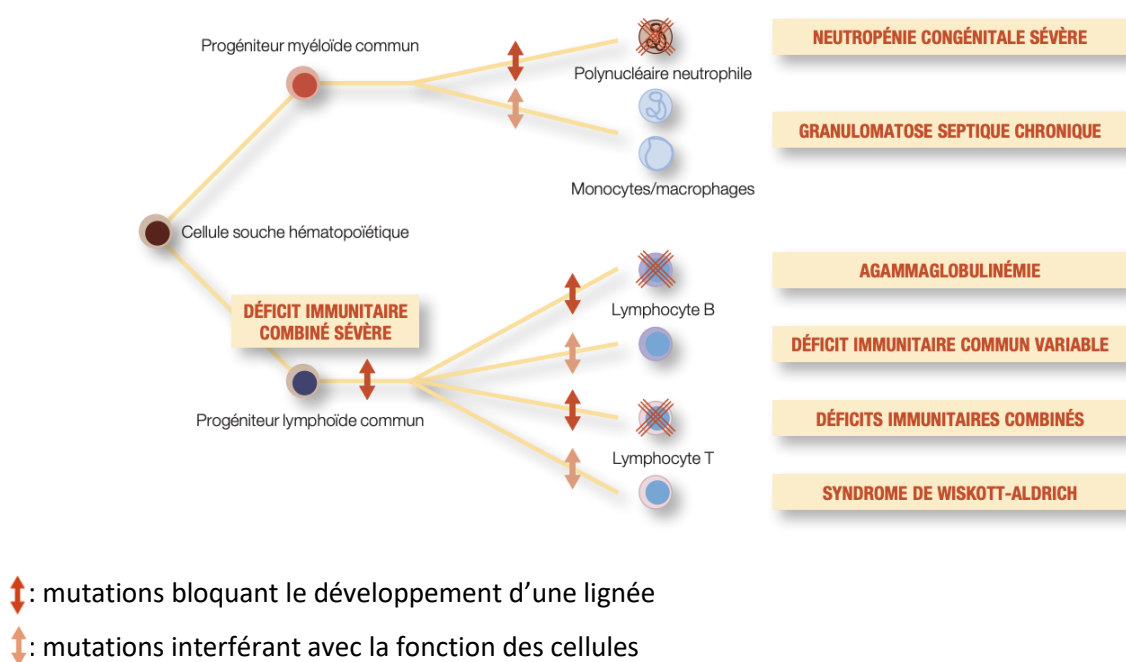


Figure 1 : Physiopathologie et différents types de DIP (19)

Tableau 2 : Différents types de DIP (19)

Atteinte	Exemple
Déficit immunitaire primitif inné	
Complément	▪ Déficits en C2, C3, C4, complexe d'attaque membranaire

Phagocytes (macrophages, PNN)	▪ Granulomatose septique chronique ▪ Neutropénies congénitales sévères
Déficit immunitaire primitif adaptatif	
B (déficit humoraux)	▪ Agammaglobulinémies ▪ Syndromes hyper-IgM ▪ Déficit isolé en IgA ▪ Déficit immunitaire commun variable
T (déficits combinés)	▪ Déficits immunitaires combinés sévères ▪ Déficits immunitaires combinés (dont syndrome hyper IgM à l'X) ▪ Syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ Ataxie-télangiectasie
Dysrégulation immunitaire	
HLH familiale (<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>, Lymphohistiocytose héréditaire familiale)	▪ HLH par déficit en perforine ▪ HLH par déficit en protéine MUNC 13-4
T (déficit en régulation)	▪ Syndrome d'IPEX (<i>immune dys-regulation polyendocrinopathy X linked syndrome</i>)
Prolifération à EBV (<i>Epstein bar virus</i>)	▪ Lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à EBV (21)

En raison de la faible prévalence de ces maladies et de la grande diversité des mutations génétiques causant ces déficits immunitaires, le diagnostic est souvent retardé par rapport à l'apparition des symptômes. D'après les sociétés savantes de pédiatrie, les signes évocateurs d'un déficit immunitaire primitif sont (22) :

- Infections récurrentes, en particulier des voies respiratoires hautes et basses (plus de huit otites par an chez les enfants de moins de quatre ans, plus de deux pneumonies ou sinusites par an) ;
- Cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale ;
- Antécédents familiaux de déficits immunitaires.

Face à ces symptômes, il est nécessaire d'effectuer des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et identifier le type de déficit immunitaire.

Pour bon nombre de ces derniers, la greffe de CSH représente la seule option curative, qu'il s'agisse d'un déficit primitif inné, d'un déficit primitif adaptatif ou d'une dysrégulation immunitaire.

La survie des patients atteints de DICS après une greffe de CSH s'est nettement améliorée au cours des dernières décennies, atteignant des taux de 70 à 95 % (16). Ces taux varient en fonction de l'état clinique de l'enfant au moment de la greffe, de la disponibilité d'un donneur HLA compatible, ainsi que du génotype et du phénotype du DICS.

b) Hémoglobinopathies

L'hémoglobine est formée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (α et β), possédant chacune un groupement non protéique appelé hème, contenant du fer. Elle fixe de façon réversible une, deux, trois ou quatre molécules d'oxygène.

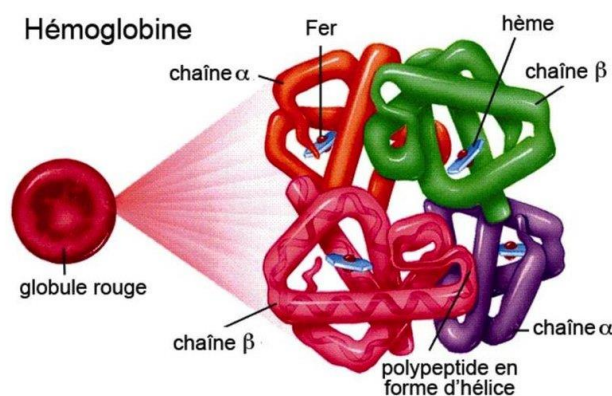


Figure 2 : Structure de l'hémoglobine (23)

Les hémoglobinopathies sont des anomalies affectant la composante protéique de l'hémoglobine. Elles se divisent en deux catégories : les anomalies qualitatives, caractérisées par la production d'une hémoglobine anormale et les anomalies quantitatives (24).

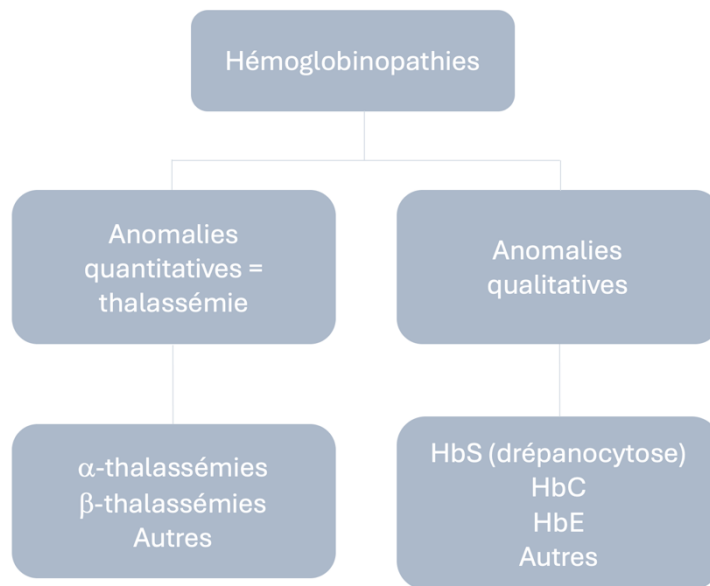


Figure 3 : Types d'hémoglobinopathies

(1) Drépanocytose

Première cause de maladie génétique en France, avec une prévalence de 1 naissance sur 4 500 en métropole, la drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive du globule rouge, secondaire à un variant moléculaire du gène de la β -globine. Une mutation ponctuelle faux-sens où l'acide glutamique du sixième codon est remplacé par une valine, au niveau du chromosome 11, est responsable de la formation d'une hémoglobine dite S (HbS), pour « sickle », c'est-à-dire en forme de « faucille » (25).

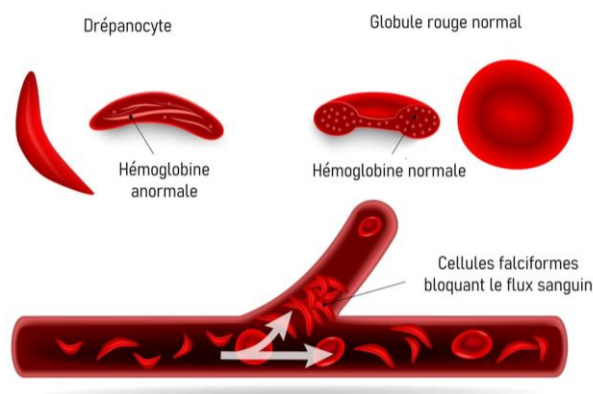


Figure 4 : Illustration d'une hémoglobine S (HbS) (26)

Cette maladie est symptomatique principalement chez les homozygotes. Elle se caractérise par une anémie hémolytique corpusculaire et des crises vaso-occlusives.

Le diagnostic biologique repose sur plusieurs examens :

- Un hémogramme révélant une anémie chronique normochrome, normocytaire et régénérative, accompagnée d'une hyperleucocytose secondaire à la régénération médullaire, ainsi qu'une myélémie,
- Un frottis sanguin retrouvant une poïkilocytose, une anisocytose et des corps de Jolly,
- Un bilan biochimique d'hémolyse.

La prise en charge repose sur le traitement des symptômes par la prévention des crises vaso-occlusives et des infections ainsi que le traitement des crises douloureuses. La seule option curative pour cette maladie est l'allogreffe de CSH HLA identique. Toutefois, des thérapies géniques sont en cours de développement, visant à corriger les défauts génétiques sous-jacents de ces maladies. Ces approches pourraient offrir une alternative à l'allogreffe, avec potentiellement moins de complications immunologiques comme la GvHD (27).

(2) *Thalassémies*

Ce sont des maladies génétiques à transmission autosomales récessives. Les anomalies quantitatives de l'hémoglobine se caractérisent par une diminution de la synthèse des chaînes β ou α . Ce déficit peut être partiel ou total.

Le diagnostic biologique repose sur :

- Un hémogramme,
- Un frottis sanguin,
- Une caractérisation moléculaire au diagnostic (uniquement pour les β -thalassémies).

(i) *β -thalassémies*

Les thalassémies sont principalement retrouvées dans le bassin méditerranéen, avec une prévalence mondiale estimée à 1 naissance sur 200 000 (28). Les mutations du gène β , situé sur le chromosome 11, déterminent le type et la gravité de la β -thalassémie :

- Trait thalassémique (ou β -thalassémie mineure) : généralement asymptomatique

- β -thalassémie intermédiaire : caractérisée par une anémie peu profonde
- β -thalassémie majeure (ou anémie de Cooley) : se manifeste par une anémie profonde et une sensibilité aux infections (28)

La prise en charge repose sur des transfusions de concentrés globulaires. Toutefois, celles-ci exposent, pour les formes majeures, à un risque de surcharge en fer (29). La greffe de CSH intervient alors dans le traitement curatif de celles-ci.

(ii) *α -thalassémies*

La prévalence de l' α -thalassémie varie énormément selon les régions du monde, avec une prévalence allant d'une personne atteinte par million d'habitants dans les pays du nord à 1 sur 10 000 dans les pays du sud. En France, environ 200 personnes sont atteintes de forme intermédiaire (hémoglobinoase H), soit une prévalence de 1 personne sur 350 000 (30).

Des délétions des gènes alpha ($\alpha 1$ et $\alpha 2$, présents en deux exemplaires chacun) sur le chromosome 16 définissent le type d' α -thalassémie :

- α -thalassémie silencieuse ou mineure : n'entraîne pas ou très peu de symptômes. Un ou deux gènes α sont atteints.
- α -thalassémie intermédiaires : se caractérise par une anémie hémolytique microcytaire hypochrome régénérative et, pour certains patients, un ictère (31). Des transfusions sanguines sont parfois nécessaires. Trois gènes α sont atteints.
- La forme la plus sévère, très rare (*hydrops fetalis de Bart* ou anasarque foeto-placentaire), est incompatible avec la vie et conduit au décès in utero). C'est la délétion des quatre gènes α .

La greffe de CSH intervient dans le traitement curatif des formes sévères engageant le pronostic vital.

c) Maladies métaboliques

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) regroupent un ensemble de pathologies causées par des anomalies génétiques affectant des enzymes ou des transporteurs impliqués dans les voies métaboliques. Ces maladies peuvent être classées en trois grands groupes selon leur mécanisme physiopathologique.

- Les maladies par intoxication,
- Les maladies par déficit énergétique,

- Les maladies des molécules complexes.

L'indication d'allogreffe de CSH est discutée en particulier dans certaines maladies lysosomales (Mucopolysaccharidose de type 1 : Syndrome de Hurler) et dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), qui est une maladie peroxysomale. En effet, le déficit enzymatique du syndrome de Hurler peut être compensé car les CSH du donneur constituent une source endogène stable d'enzyme libérée dans la circulation systémique et localement dans les tissus (32). Pour l'ALD, les cellules myélomonocytaires du donneur (exprimant une protéine ALDP fonctionnelle) ont pour rôle de migrer dans le cerveau et de remplacer progressivement les « macrophages du cerveau » du patient, déficients dans ce cas. Pour ces deux principales maladies métaboliques, l'incidence est identique pour les femmes et les hommes, bien que les symptômes et la progression de la maladie soient différents en fonction du sexe (33).

Une étude publiée en 2013 conclut que la greffe de CSH apporte un bénéfice dans le syndrome de Hurler, où elle devrait être réalisée systématiquement, et que dans l'ALD avec atteinte cérébrale, elle permet une bonne stabilisation de la maladie. En revanche, dans les leucodystrophie métachromatique (LM), les indications doivent être réévaluées car les résultats sont décevants (34,35).

d) Aplasies médullaires

Les aplasies médullaires regroupent diverses pathologies caractérisées par une anomalie des CSH, entraînant une incapacité de la moelle osseuse à produire et remplacer de manière adéquate les lignées cellulaires sanguines (hématies, leucocytes et plaquettes) au fur et à mesure de leur apoptose physiologique, sans entraîner de prolifération cellulaire anormale. Les conséquences hématologiques incluent l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie.

On distingue deux types d'aplasies médullaires : acquises et constitutionnelles. L'aplasie médullaire idiopathique peut débuter de manière soudaine ou, au contraire, évoluer progressivement et de manière insidieuse. Cette pathologie, d'origine idiopathique majoritairement, se manifeste par trois signes caractéristiques : l'anémie, les infections récurrentes et une prédisposition aux saignements. Son incidence est estimée à 1 cas sur 500 000 habitants par an en Europe et aux Etats Unis (36,37).

Parmi les aplasies constitutionnelles, l'anémie de Fanconi se distingue comme la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive, qui entraîne une aplasie médullaire progressive, des malformations congénitales variées et une forte prédisposition à développer des tumeurs solides. En France, cette pathologie touche une naissance sur 350 000 (38).

3. Particularités du traitement médicamenteux post-greffe de CSH en pédiatrie

a) Les traitements en pédiatrie

(1) *Généralités*

Les enfants et les adolescents de 0 à 17 ans inclus (d'après les recommandations internationales de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)) possèdent des caractéristiques physiologiques et anatomiques spécifiques. Il est donc crucial de s'assurer que les médicaments sont adaptés en forme et en dosage à ces spécificités (39). En effet, « l'enfant n'est pas un adulte miniature mais un être en développement : sur le plan de la taille de ses organes mais aussi sur le plan de ses grandes fonctions biochimiques, physiologiques, psychoaffectives et comportementales » (40). La population pédiatrique est particulièrement complexe en termes de métabolisme et de devenir pharmacocinétique des molécules d'intérêt thérapeutique mais aussi en termes d'acceptabilité des traitements avec des évolutions physiologiques rapides et une grande variabilité individuelle. Par conséquent, la prise en compte des catégories d'âges doit aussi se faire en regard des autres paramètres du patient (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), fonction rénale) pour ajuster le traitement de manière appropriée.

(2) *Voies d'administration et formes galéniques*

Le choix de la voie d'administration et des formes galéniques est crucial en pédiatrie en raison des particularités physiologiques des enfants. Toutefois, certaines options sont plus adaptées que d'autres (41–43) :

- La **voie orale** est la plus couramment utilisée en pédiatrie. Elle est facile à administrer et généralement bien acceptée par les enfants, surtout sous forme liquide (solutions, suspensions, sirops). Ces formes permettent une adaptation facile des doses en fonction de l'âge et du poids. Les comprimés et les capsules peuvent être difficiles à avaler pour les plus jeunes. « Un enfant n'est en général pas capable d'avaler des comprimés ou des gélules avant l'âge de 6 ans » (44). Ainsi, les comprimés dispersibles, les granulés, et les poudres orales sont des alternatives aux formes liquides, surtout pour les enfants plus âgés. Les gommes et les lyophilisats oraux sont aussi fréquemment utilisés.

- La **voie rectale** est utilisée principalement lorsque la voie orale est impossible (en cas de vomissement ou de refus). Les suppositoires, sous forme semi-solide, sont utilisés en France, bien que leur biodisponibilité varie. En effet, les médicaments administrés par voie rectale sont mal absorbés, souvent mal utilisés et présentent une pharmacocinétique d'absorption imprédictible (45).
- La **voie topique** est utilisée pour une action souvent locale, elle inclut les formes semi-solides, avec les crèmes, gels et pommades.
- La **voie intraveineuse (IV)** est privilégiée pour les traitements nécessitant une administration en urgence ou lorsque les autres voies sont inefficaces ou présentent une trop faible biodisponibilité. Elle permet un contrôle précis des doses mais nécessite une expertise pour l'administration.
- La **voie intramusculaire (IM)** est couramment utilisée pour l'administration de vaccins et parfois de certains médicaments comme les antibiotiques. Elle peut être douloureuse et est souvent moins préférée en pédiatrie.
- La **voie inhalée** est particulièrement utile pour les médicaments destinés aux affections respiratoires, elle s'accompagne souvent d'un aérosol doseur ou d'une chambre d'inhalation pour les plus jeunes. Parmi les formes inhalées, on trouve les inhalateurs, les nébuliseurs et les poudres pour inhalation.

b) Prophylaxies médicamenteuses post-greffe de CSH en pédiatrie

La greffe de CSH expose les patients à un risque infectieux, cause majeure de morbi-mortalité (46). En effet, après la greffe, la reconstitution immunitaire se fait de façon progressive. En premier apparaissent les cellules de l'immunité innée (neutrophiles, monocytes, cellules NK) puis les cellules de l'immunité acquise (Lymphocytes B et lymphocytes T) (47).

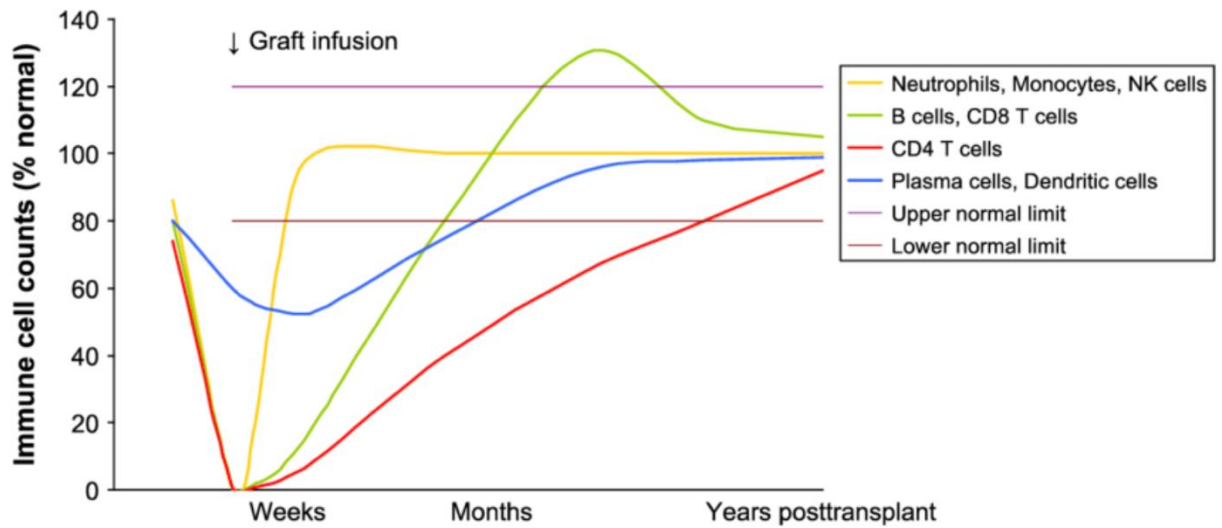


Figure 5 : Numération approximative des cellules immunitaire (exprimé en pourcentage de la normale) avant et après la greffe (48)

Face au risque infectieux bactérien, fongique et viral important, des traitements prophylactiques et des mesures d'hygiène et d'isolement sont mis en place. (Tableau 3)

Tableau 3 : Prophylaxies des infections virales, fongiques et bactériennes

Type	Incidence de l'infection	Période	Patients à risque	Recommandations	Traitements
INFECTIONS VIRALES : Représentent 30 % des décès en post-greffe de CSH (3). Principalement provoquée par des virus herpétiques, CMV et EBV. Des mesures prophylactiques contre le VZV et le HSV sont recommandées.					
CMV	30 à 70% de réactivation après greffe	Jusqu'à 100 jours après la greffe	Receveurs et donneurs séropositifs pour le CMV	Prophylaxie médicamenteuse	Ganciclovir ou valganciclovir (pro-drogue) ou letermovir hors AMM à l'hôpital Necker-Enfants Malades. (49),(50,51)
EBV	10 à 20%		Plus de 90 % de la population	Traitement curatif pour éviter la lymphoprolifération	Rituximab (51)
HSV1	80 %	4 semaines après la greffe	Receveurs séropositifs pour HSV (Dans la population : 58 % de séropositif HSV1, 10 % HSV2)	- Prophylaxie pour les patients séropositifs du début du conditionnement jusqu'à la sortie d'aplasie. - Prophylaxie secondaire pour les malades avec récurrences fréquentes - Prophylaxie primaire en cas de GvHD	Aciclovir ou Valaciclovir (50,52)
HSV2					
VZV	20 à 50 %	3 à 12 mois post-transplantation	Allogreffés séropositifs pour le VZV	Prophylaxie médicamenteuse	Valaciclovir (50)
	86 %	3 à 12 mois post-transplantation	Allogreffés séropositifs pour le VZV recevant un traitement pour une GvHD et traités pour hémopathie lymphoïde	- Vaccination des membres de la famille et de l'entourage proche (niveau de preuve faible) - Prophylaxie des receveurs séropositifs	Aciclovir ou Valaciclovir (50,52)

Hépatite B	2,6 à 42,9 % avec Ag HBS négatif 4,1 à 41,5 % avec AgHBS positifs		Age > 50 ans Existence d'une GvHD chronique Absence d'Ac anti-HBS Usage d'anticorps monoclonaux	- En cas d'Ac anti-HBc+ et/ou donneur Ac anti-HBc+ - Surveillance charge virale VHB tous les 3 mois pendant minimum un an	Entecavir ou tenofovir au moins 12 mois après arrêt des immunosuppresseurs (52)
HC				Pas de prophylaxie médicamenteuse : surveillance charge virale (52)	
HE				Pas de recommandation pour la prophylaxie (52)	
Grippe	14 à 20 % chez l'adulte	Un an post-transplantation	Age élevé Lymphopénie Existence d'une GvHD	- Prophylaxie en cas d'exposition à risque à un cas dans les 12 mois post) allogreffe - Vaccination de l'entourage proche	Oseltamivir au moins dix jours (52)
INFECTIONS FONGIQUES : L'incidence des infections fongiques invasives varie de 1,2 % à 8,1 % chez les patients, en fonction du type de greffe réalisée (53)(41). Agents pathogènes les plus retrouvés : Asperguillus (40 à 70 %), Candida (25 %) (54).					
Pneumocystose	5 à 15 % sans prophylaxie 1 % avec prophylaxie	Précoce (J0-60) et tardive (J270) Moyenne de 120 jours après la greffe	Taux de lymphocytes bas (lymphopénie T CD4+) Traitement par corticoïdes GvHD chronique	Prophylaxie recommandée pour les six premiers mois post-greffe	Triméthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 3 fois par semaines ou 80/400 1x/jour pendant 6 mois minimum, tant que le patient est sous immunosuppresseurs Si allergie ou pancytopenie : atovaquone ou dapsons Supplémentation en acide folinique recommandée (52)

Aspergillose	2 à 10 %	Jusqu'à 100 jours après la greffe	Patients à haut risque d'infections fongiques, avant la prise de greffe : - Hémopathie réfractaire - Allogreffe de sang placentaire - Infection précoce à CMV - Antécédent d'infection fongique invasive - Patients avec un âge avancé Après la prise de greffe : - Patients ayant eu une GvHD aiguë de grade III-IV ou de grade II en cas de donneur alternatif - Patients ayant une neutropénie secondaire	■ Prophylaxie recommandée pendant 1 à 6 mois post-greffe, en fonction du type de greffe	Risque faible pendant la période d'aplasie et en cas de GvHD : prophylaxie primaire par fluconazole (6 à 8 mg/kg per os) ou caspofungine
Candidoses	5 à 20 %			■ Prophylaxie recommandée pendant 1 à 6 mois post-greffe, en fonction du type de greffe ■ Prolongé en cas de facteurs de risques supplémentaires (neutropénie, GvHD)	Haut risque d'emblée : prophylaxie primaire par voriconazole à partir de 48heures après la fin du conditionnement, jusqu'à J100 Alternatives possibles face à l'augmentation des résistances aux azolés : itraconazole, posaconazole, micafungine, amphotéricine B liposomale (52)

INFECTIONS BACTERIENNES : Les bactériémies chez les patients neutropéniques après une allogreffe de CSH affectent entre 13 et 60 % de ces patients (47).

Durant la phase d'aplasie, la prévention des infections bactérienne repose sur des mesures d'hygiène strictes et l'isolement des patients. En raison du risque de développement de résistances bactériennes, l'utilisation d'antibiotiques doit être restreinte. Une prophylaxie par fluoroquinolone est préconisée pour les patients dont la durée anticipée de neutropénie est d'au moins sept jours.

Ag : Antigène CMV : Cytomégalo virus EBV : Epstein bar virus HC : hépatite C HE : hépatite E HSV : Herpes simplex virus

c) Rejet de greffe et maladie du greffon contre l'hôte

Après une transplantation de CSH, le système immunitaire du receveur peut réagir en attaquant les cellules du donneur, provoquant ce qu'on appelle un rejet de greffe. Cette réponse immunitaire est provoquée par des anticorps du receveur qui ciblent le système HLA du donneur. Afin de prévenir ce risque, des traitements immunosuppresseurs à vie sont nécessaires (55).

A l'hôpital Necker – Enfants malades, les patients pédiatriques suivent une prophylaxie par mycophenolate mofétil, un anti-métabolite et par ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine. Les deux médicaments existent en suspension buvable adapté à l'usage pédiatrique.

Quelques mois après l'allogreffe de CSH, les cellules immunitaires du donneur peuvent considérer les tissus sains de l'organisme comme appartenant au système du « non soi » et enclencher leur destruction. Cette complication majeure est appelée la maladie du greffon contre l'hôte ou GvHD.

Elle entraîne une fatigue intense et peut provoquer des changements corporels, tels que des lésions cutanées, une perte de poids, ainsi que des effets secondaires associés aux traitements. Elle peut se manifester sous deux formes : aiguë et chronique.

La GvHD aiguë touche environ 35 à 50 % des patients ayant reçu une allogreffe de CSH, avec une incidence qui varie selon le type de donneur (56). Quant à la GvHD chronique, elle affecte environ 50 % des patients allogreffés, une proportion en hausse en raison de l'augmentation des greffes provenant de donneurs non apparentés. Chez les enfants, la GvHD chronique concerne entre 20 et 40 % des patients ayant reçu une allogreffe (57).

Historiquement, la GvHD a été divisée en deux syndromes en fonction du moment de sa survenue. (Tableau 4)

Tableau 4 : Classification historique des GvHDa et GvHDc

	Délais de survenue post-greffe	Prévalence
GvHa	< J100 (forme classique) Parfois > J100 (forme tardive)	20-50 % des allogreffes de CSH
GvHc	> J100 le plus souvent (formes précoces existent)	30-80 % des allogreffes de CSH

Bien que cette classification chronologique soit simple, elle ne repose pas sur des bases biologiques ou cliniques solides. Aujourd'hui, il est largement reconnu que la GvHDc n'est pas simplement une progression d'une GvHDa antérieure, mais qu'il s'agit de deux entités distinctes, associées à des mécanismes physiopathologiques et des présentations cliniques spécifiques. Ainsi, en 2005, puis en 2014 et 2018, des groupes d'experts ont proposé une révision, suivie d'actualisation de la terminologie et des critères diagnostiques pour ces deux formes de GvHD (58). (Tableau 5)

Tableau 5 : Classification actualisée des GvHDa et GvHDc (57)

	Délais de survenue post-greffe	Présence de signes cliniques de GvHDa	Présence des signes cliniques de GvHDc
GVH aigüe classique	< 100 jours	Oui	Non
GVH aigüe persistante, récurrente	> 100 jours	Oui	Non
GVH chronique classique	Pas de limite de temps	Non	Oui
Chevauchement	Pas de limite de temps	Oui	Oui

Tout comme la prévention du risque de rejet de greffe, la prophylaxie de la GvHD repose également sur l'administration d'immunosuppresseurs. Elle comprend les traitements suivants (59) :

- Ciclosporine ou tacrolimus (inhibiteurs de calcineurine), associé au méthotrexate (anti-métabolite et anti-folate) pour les greffes à conditionnement myéloablatif.
- Ciclosporine ou tacrolimus, combiné au mycophénolate mofétil pour les greffes à conditionnement non myéloablatif ou réduit.

Pour prévenir la GvHD, ces traitements sont fréquemment combinés aux corticostéroïdes qui jouent également un rôle d'immunosuppresseurs. Les corticostéroïdes, tels que la prednisone ou la méthylprednisolone, sont les traitements de première intention pour la GvHD, qu'elle soit aiguë ou chronique. Leur action repose sur la réduction de l'inflammation causée par la réponse immunitaire du greffon contre les tissus de l'hôte. Ils agissent en modulant cette réponse en inhibant la production de cytokines inflammatoires et en réduisant l'activation des lymphocytes T responsables de la GvHD (47).

Cependant, malgré leur efficacité pour de nombreux patients, certains développent une forme réfractaire à ces traitements, appelée SR-GVHD (*stéroïd-réfractory*), une complication majeure de la transplantation allogénique de CSH chez l'enfant.

Dans ce cas, le ruxolitinib, un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK1 et JAK2), a montré des résultats prometteurs. Son mécanisme d'action consiste à bloquer les voies de signalisation JAK-STAT, ce qui réduit la prolifération des lymphocytes T responsables des manifestations de la GvHD (60). Le ruxolitinib est disponible sous forme de comprimés avec une AMM. Pour les enfants, des préparations magistrales sous forme de gélules ou de suspensions buvables sont réalisées.

d) Traitements autres

(1) *Acide ursodésoxycholique*

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel, il est disponible en suspension buvable (Ursofalk®) dans le cadre d'un accès compassionnel. Pour les enfants de plus de 6 ans capables d'avaler des comprimés, cette forme orale est également disponible. Elle est soumise aux mêmes règles de prescription et de dispensation que tout autre médicament standard (Cholurso®) (61,62). Les indications pour l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique sont les suivantes :

- **Maladie Veino-Occlusive (MVO) :** Le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) ou MVO correspond à une atteinte des cellules endothéliales sinusoïdales, puis à une obstruction des veines centro-lobulaires, veines présentes au centre de chaque lobule hépatique (63).

Cette pathologie peut apparaître au cours des premières semaines qui suivent la greffe de CSH (64). L'incidence estimée chez les patients allogreffés est de 2 à 15 % (65).

La cause plus fréquente de MVO est l'allogreffe de moelle osseuse, avec l'apparition, dans les formes typiques, d'un ictère cholestatique, d'une ascite et d'une hépatomégalie douloureuse. Ces signes cliniques et biologiques permettent un diagnostic dans la plupart des cas. Cependant, dans les présentations atypiques, une biopsie hépatique réalisée par voie transjugulaire est nécessaire pour affiner le diagnostic (63).

Trois types de traitements encadrent la MVO : un traitement prophylactique, un traitement curatif et un traitement symptomatique. L'acide ursodésoxycholique est utilisé en tant que traitement prophylactique (66). Débuté la veille du conditionnement, il améliore significativement la survie globale à 10 ans et est donc recommandé en prophylaxie (67).

- **Hyper-bilirubinémie :** Débuté la veille du conditionnement, l'acide ursodésoxycholique utilisé en prophylaxie réduit l'incidence d'hyper-bilirubinémie.

- **GvHD sévère** : Débuté la veille du conditionnement, l'acide ursodésoxycholique utilisé en prophylaxie réduit l'incidence de GvHD sévère.

(2) *Magnésium*

La supplémentation en magnésium est utilisée après une greffe de CSH pour plusieurs raisons liées aux complications métaboliques et aux traitements immunosuppresseurs administrés après la greffe.

L'hypomagnésémie est une conséquence fréquente chez les patients greffés, notamment en raison de l'utilisation d'anti-calcineurine qui altèrent la réabsorption rénale du magnésium, augmentant ainsi les pertes urinaires de cet élément. De plus il joue un rôle important dans de nombreuses fonctions cellulaires, notamment dans la régulation de l'immunité. En post-greffe, une supplémentation en magnésium vise donc à corriger cette carence pour prévenir les troubles électrolytiques et les complications associées (68,69).

En pédiatrie, le magnésium est disponible sous forme de solution buvable en ampoule ou en poudre à dissoudre. Toutefois, ces deux derniers ne bénéficient pas d'un remboursement en ville.

B. Circuit d'approvisionnement des médicaments à statut particulier

1. Généralités

Le circuit d'approvisionnement des médicaments est un processus qui assure la disponibilité et la délivrance sécurisée des traitements aux patients. Ce circuit inclut des phases clés : la prescription, la dispensation, l'administration et enfin la réévaluation ou le suivi des effets.

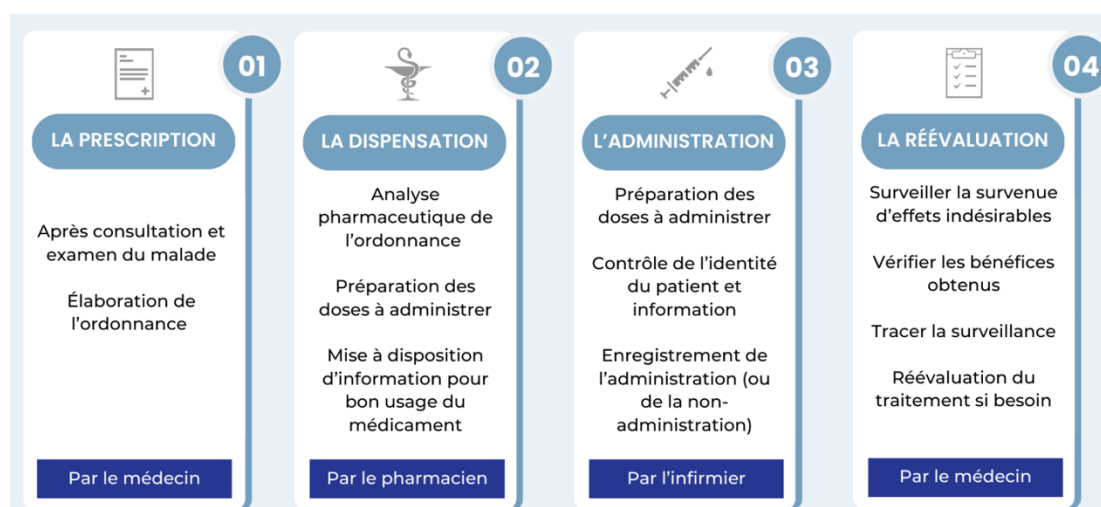


Figure 6 : Les quatre étapes du circuit du médicament (70)

Certains médicaments, classés comme « médicaments à statut particulier », requièrent une gestion spécifique en raison de leurs caractéristiques (comme une réglementation stricte ou le fait qu'ils n'aient pas obtenu d'AMM par exemple). Le respect des « 5B » (Bon patient, Bon médicament, Bonne dose, Bonne voie, Bon moment) est alors essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité du traitement tout au long de ce circuit.

2. Circuit d'approvisionnement

a) Circuit en ville

Les pharmacies d'officines en ville achètent les médicaments qu'elles dispensent, soit auprès des grossistes répartiteurs (80 % des cas), soit directement auprès des laboratoires (71). Depuis 2009, elles peuvent mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables par l'intermédiaire

d'établissements pharmaceutiques appelés centrales d'achats pharmaceutiques ou de structures de regroupement à l'achat.

Selon l'article L.5125-1 du Code de la santé publique (CSP), plusieurs types de médicaments peuvent y être dispensés (72) :

1. **Médicaments sur ordonnance** : Ils nécessitent une prescription médicale conforme à la réglementation pour être délivrés. Ils incluent notamment les traitements pour les maladies chroniques, les antibiotiques, les médicaments psychotropes.
2. **Médicaments en vente libre** : Aussi appelés OTC (*Over-The-Counter*), ces médicaments peuvent être achetés sans ordonnance. Ils incluent certains analgésiques, antihistaminiques, antitussifs, et d'autres traitements dans le cadre de la prise en charge d'affections mineures.
3. **Préparations officinales et préparations magistrales** : médicaments préparés pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients.
4. **Médicaments homéopathiques** : Bien que controversés, ces médicaments sont disponibles sans ordonnance et utilisés par certains pour traiter diverses affections selon les principes de l'homéopathie.
5. **Médicaments stupéfiants** : Ces médicaments, utilisés notamment pour la gestion de la douleur sévère, nécessitent une ordonnance sécurisée et leur délivrance est soumise à des contrôles stricts pour éviter les abus et les détournements.
6. **Produits de santé divers** : Les pharmacies d'officine peuvent également proposer des produits de parapharmacie, des dispositifs médicaux, des compléments alimentaires et des produits pour bébés et jeunes enfants (73).

b) Circuit hospitalier ambulatoire l'hôpital

Contrairement aux officines, les établissements de santé et les établissements médico-sociaux qui disposent d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) achètent 95 % de leurs médicaments directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants. Pour les établissements publics, ces achats se font dans le respect d'une procédure d'appel d'offre régie par le code des marchés publics.

Seulement 5 % des achats des PUI sont effectués auprès des grossistes-répartiteurs, essentiellement pour des dépannages ou des compléments non prévus par les appels d'offres.

Conformément à l'article L.5126-4 du CSP, les PUI des établissements de santé et médico-sociaux délivrent majoritairement les médicaments aux patients hospitalisés ou résidant dans ces établissements. Lorsque les dispensations des médicaments se font à des patients ambulatoires, on dit qu'ils sont « rétrocedés ». Ces rétrocessions sont soumises à une autorisation spécifique des Agences Régionales de Santé (ARS) (74).

Pour pouvoir être rétrocedables, ces médicaments doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- Ne pas être réservés à l'usage hospitalier,
- Présenter des contraintes particulières de distribution, de dispensation et/ou d'administration,
- Avoir des exigences liées à la sécurité de l'approvisionnement,
- Nécessiter un suivi de la prescription ou de la délivrance (75).

La majorité de ces médicaments sont soumis à une prescription restreinte, qu'elle soit hospitalière, initiale hospitalière, réservée à certains médecins spécialistes, ou nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. On peut citer à titre d'exemple, des médicaments dérivés du sang, des antirétroviraux, certains anti-infectieux, des antifongiques, des anticancéreux, ainsi que des médicaments orphelins (75).

c) Double circuit

Pour certains médicaments, la dispensation peut se faire à la fois par les pharmacies hospitalières (rétrocession) et les pharmacies de ville, formant ainsi un « double circuit ». Par exemple, cela inclut les médicaments utilisés dans le traitement du VIH, ainsi que les hépatites B et C chroniques (76).

3. Préparations magistrales, hospitalières et officinales

a) Généralités

Selon l'article L.5121-1 du CSP, les préparations sont des médicaments préparés pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (77).

On entend par :

(1) Préparations magistrales

Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée (77). Leur fabrication peut être déléguée à une autre pharmacie (78).

Ainsi, une préparation magistrale est un médicament préparé extemporanément (au moment de la demande) par un pharmacien, dans une officine ou une pharmacie hospitalière, suivant une prescription médicale destinée à un patient particulier (79). Elle n'est pas destinée à être fabriquée en série ou stockée. Elle est réalisée à partir de matières premières répondant aux normes de qualité pharmaceutiques.

(2) Préparations hospitalières

Tout médicament à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé par une PUI d'un établissement de santé (ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé) en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée (77).

Les préparations hospitalières sont préparées à l'avance, en petites séries (300 unités par lot maximum) et sont dispensées pour un ou plusieurs patients, sur prescription médicale (79). Elles doivent être déclarées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

(3) Préparations officinales

Tout médicament préparé à l'avance en pharmacie, en petites quantités, selon une formule figurant dans la pharmacopée ou le formulaire national. Contrairement aux préparations magistrales, les préparations officinales ne nécessitent pas de prescription personnalisée et sont destinées à répondre aux besoins courants des patients approvisionnés par cette pharmacie (77).

Ces préparations sont soumises à des règles strictes en termes de qualité, de sécurité et d'hygiène, établies par les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) (80). Elles sont réalisées dans des conditions contrôlées pour garantir leur conformité aux normes pharmaceutiques, incluant notamment :

- Le respect des matières premières : les substances doivent répondre aux spécifications des monographies de la pharmacopée.

- L'organisation des espaces de préparation : les locaux doivent être adaptés pour éviter toute contamination croisée.
- Le contrôle des produits finis : chaque préparation doit être identifiée et tracée correctement.

Les BPP imposent aussi des contrôles rigoureux sur les processus de stockage et d'étiquetage pour assurer la sécurité des patients.

b) Règles de prescription et de dispensation

La prescription et la dispensation des médicaments sont régies par un ensemble de règles stricte, encadrées par des législations nationales et internationales. La mise en application de ces règles vise à garantir la sécurité du patient et l'efficacité thérapeutique des traitements administrés.

La prescription est un acte médical qui engage la responsabilité du prescripteur. Seuls les professionnels habilités (médecins, chirurgiens-dentistes et sage-femmes, conformément aux articles L. 5121-1 à L. 5126-6 du CSP français) sont autorisés à prescrire (77)(74). L'ordonnance doit contenir des informations précises à propos du patient, telles que nom, prénom, sexe, date de naissance et si nécessaire taille et poids. Elle doit aussi comprendre des informations à propos du ou des médicaments telles que la DCI, la posologie, la forme galénique, la voie d'administration et la durée du traitement. Pour les préparations hospitalières et magistrales, les prescripteurs s'engagent en opposant la mention : « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible ». Cette mention permet la prise en charge de la préparation magistrale sous la responsabilité du médecin.

Malgré cela, il existe des critères d'exclusion de remboursement comme les préparations de phytothérapies ou les préparations cosmétiques par exemple.

La dispensation des médicaments relève de la compétence exclusive des pharmaciens conformément à l'article L. 5125-1 du Code de la santé publique. Cet acte associe le contrôle de l'ordonnance (validité, posologies, durée de traitement), l'analyse pharmaceutique (évaluation de la pertinence de la prescription, vérification des interactions médicamenteuses potentielles, contrôle des posologies), la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires (72).

c) Sous-traitance : définition et principes

Conformément aux BPP, la sous-traitance est définie comme « l'exécution par un tiers, dénommé sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit » (80). Dans la pratique, cette définition fait référence à la délégation, généralement effectuée entre pharmacies, d'une ou plusieurs étapes du processus de confection des préparations magistrales.

Une pharmacie sollicite un sous-traitant pour la réalisation d'une préparation magistrale lorsqu'elle n'est pas autorisée ou lorsqu'elle n'a pas la capacité technique de la réaliser. Le recours à un prestataire peut également être motivé par un choix délibéré.

Dans une étude réalisée en 2022, portant sur 489 pharmacies, il a été observé que 93 % d'entre elles font appel à un sous-traitant pour l'exécution totale ou partielle de leurs prescriptions de préparations magistrales. À l'échelle nationale, cette proportion est estimée à environ 87 % (79).

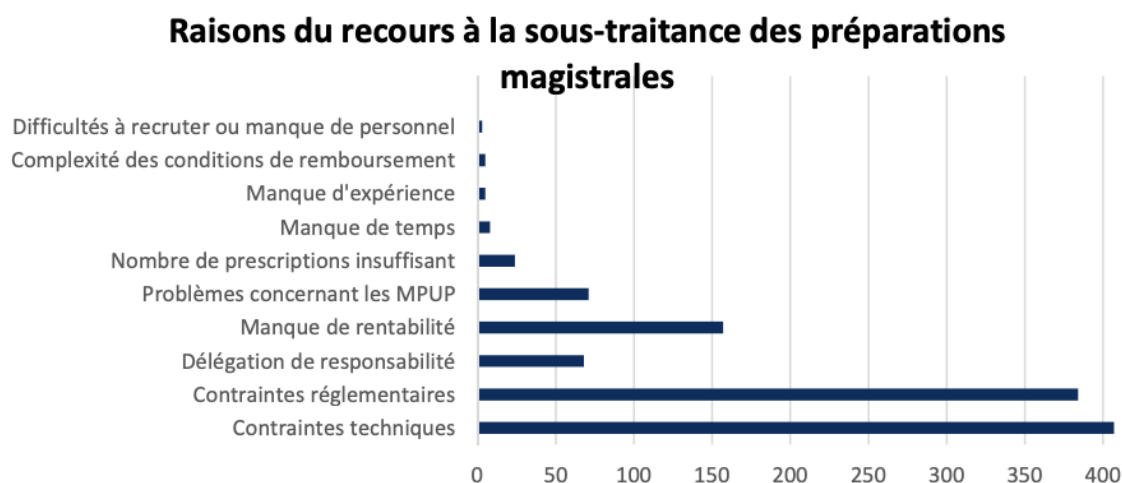


Figure 7 : Raisons du recours à la sous-traitance des préparations magistrales (71)

d) Le cas particulier de la pédiatrie

En pédiatrie, un grand nombre de prescriptions porte sur des pathologies relativement rares, ce qui conduit fréquemment à l'utilisation de médicaments hors AMM.

Pour tous les patients, la voie d'administration préférentielle est la voie orale. Or en pédiatrie cette voie comporte des inconvénients car la forme comprimé n'est pas recommandée avant l'âge de six ans en raison de l'immaturation du système de déglutition (44).

Pour contourner cette limite, certains comprimés peuvent être écrasés et mélangés à la nourriture. Cependant, cette méthode présente des risques, notamment des erreurs de dosage et une contamination potentielle de l'environnement ainsi que des aidants ou parents (81).

De cette façon, les formes liquides sont une alternative. Quelques formes commerciales sont disponibles et c'est en leur absence que des préparations magistrales et hospitalières sont nécessaires.

4. Accès dérogatoires

En France, les patients confrontés à une impasse thérapeutique ont la possibilité, de manière exceptionnelle et provisoire, d'accéder à des médicaments innovants qui n'ont pas encore reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication en question (82). Ces traitements sont disponibles dans le cadre d'accès dérogatoires.

Afin d'obtenir un accès dérogatoire, certaines conditions doivent être réunies :

- Le médicament doit être destiné à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes.
- Aucun traitement approprié n'existe sur le marché.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées (82).

Il existe depuis le 1^{er} juillet 2021 deux dispositifs différents d'accès dérogatoires qui remplacent les 6 existants auparavant : L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) remplace les Autorisation Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). L'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) remplace lui les ATU de cohorte, les ATU d'extension indication, les post-ATU et les prises en charge temporaires.

a) AAP

Selon l'ANSM, l'AAP est attribué « pour des médicaments présumés innovants, destinés à être commercialisés dans l'indication concernée (données cliniques disponibles ou en cours de recueil) » (83).

A titre d'exemple, l'AAP peut être attribuée pour :

- Des médicaments n'ayant pas encore obtenu une AMM
- Des médicaments ayant déjà une AMM pour une indication donnée mais qui n'a pas encore été admis au remboursement par l'Assurance Maladie
- Des médicaments qui possèdent une AMM pour une autre indication

b) AAC

Selon l'ANSM l'AAC est attribué « pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée (absence de développement en cours/prévu, pas de démarche en vue d'une AMM) » (83).

Il existe deux cas d'AAC :

- L'autorisation d'accès compassionnel nominative (AAC) : sur demande d'un prescripteur hospitalier pour un patient nommément désigné auprès de l'ANSM ;
- Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) : à l'initiative de l'ANSM pour sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM dans d'autres indications.

Il existe aussi un cas de dérogation à l'AAC, intitulé l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce ». C'est un accès nominatif à des médicaments en développement dans l'indication, sur demande d'un médecin prescripteur.

c) Règles de prescription et de dispensation

Les règles de prescription et de dispensation des médicaments à accès dérogatoire, tels que les Autorisations d'Accès Précoce (AAP) et les Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC), sont encadrées par le décret n°2021-869 du 30 juin 2021 (84). Ces accès sont régis par des Protocoles d'Utilisation Thérapeutique (PUT) spécifiques, le PUT-« RD » pour les AAP, orienté sur le recueil des données, et le PUT-« SP » pour les AAC, axé sur le suivi des patients. Ces protocoles visent à garantir la sécurité d'utilisation des médicaments concernés, notamment à travers la collecte d'informations sur les patients traités. Ils contiennent :

- La description du médicament, ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription,
- Des documents d'information à remettre au patient avant le début du traitement,

- Des fiches de suivi de traitement pour recueillir les effets indésirables, les situations particulières, et les données d'utilisation du médicament (82).

Le prescripteur doit respecter les conditions d'utilisation définies dans le PUT. Il est tenu d'informer le patient des bénéfices et des risques associés, de recueillir des données cliniques et de signaler les effets indésirables au laboratoire concerné (76).

Pour les médicaments bénéficiant d'une AAP, la demande est formulée par le laboratoire auprès de la HAS pour une durée d'un an renouvelable. Quant aux AAC, elles sont initiées par l'ANSM, via la plateforme e-SATURNE (85), à la demande de professionnels de santé, des autorités ministérielles ou à la suite de signalements, et sont valables pour une durée de trois ans renouvelable (82).

En ce qui concerne la dispensation, ces médicaments sont délivrés exclusivement par les PUI et leur financement est assuré en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS), avec un remboursement au prix d'achat spécifié par l'établissement de santé. Les prescriptions doivent se conformer à un référentiel spécifique, et des codes d'indication doivent être fournis lors de la facturation (86).

En pédiatrie, ces médicaments sont indiqués pour le traitement des maladies rares ou graves, où les options thérapeutiques sont souvent limitées. Selon les rapports annuels de l'ANSM, 10 à 15 % des AAC concernent des patients pédiatriques, cette proportion variant selon les années et les types de pathologies, les maladies génétiques rares et l'onco-hématologie étaient souvent représentés. De plus, en 2022, 40 % des AAP concernaient des pathologies hématologiques et oncologiques (87).

C. Coordination ville-hôpital

1. Définition

La collaboration entre les professionnels de santé en milieu hospitalier et ceux de la ville est essentielle pour assurer une prise en charge optimale des patients. Cette coordination, définie comme le lien ville-hôpital, repose sur une communication fluide permettant l'échange d'informations lors des transitions de soins, que ce soit de l'hôpital vers la ville ou inversement. L'objectif principal est de garantir la continuité et la sécurité des soins lorsque le patient retourne à domicile en préparant sa sortie, afin qu'elle soit coordonnée entre les acteurs de l'hôpital et de la ville. Par cette coordination, on cherche à limiter les réhospitalisations et le recours aux services d'accueil des urgences (SAU) (88).

2. Une mise en place progressive

a) Rappels historiques

Le concept de coordination ville-hôpital, tel qu'il est compris aujourd'hui, trouve ses racines dans les efforts visant à améliorer la continuité des soins et à optimiser la prise en charge des patients. L'un des premiers exemples de ces initiatives remonte aux États-Unis, avec la création des départements de travail social dans les hôpitaux au début des années 1900, ainsi que l'ouverture de la première agence de soins de santé à domicile en 2001 par le *Montefiore Medical Center* à New York. L'objectif était de répondre aux besoins psychosociaux et aux soins à domicile des patients et de leurs familles, tout en maintenant un lien avec l'hôpital (89).

Dans les années 1960, des initiatives plus structurées ont vu le jour, notamment avec la création de programmes de médecine sociale qui mettaient l'accent sur la liaison entre les soins hospitaliers et la « communauté », qui fait référence à la population locale du sud du Bronx, à New York. Le *Martin Luther King Health Center*, établi en 1966 grâce à des financements fédéraux, en est un exemple. Ce centre a permis aux médecins de collaborer directement avec les habitants pour répondre aux besoins locaux. En effet, médecins et autres professionnels de santé y travaillaient ensemble pour améliorer la santé publique et offrir des services de soins adaptés aux spécificités de la population. Ce centre est considéré comme « un précurseur des modèles modernes de soins intégrés »(89).

b) Lien ville-hôpital : exemples d'initiatives nationales et régionales

En France, la coordination entre la ville et l'hôpital est un enjeu majeur pour améliorer la qualité des soins et l'efficacité du système de santé. Les efforts se concentrent sur plusieurs axes et initiatives.

(1) *Plans d'actions : diagnostics et appels à projets*

Les ARS jouent un rôle important dans la mise en œuvre de plans d'actions pour améliorer la pertinence des soins. Elles réalisent des diagnostics régionaux afin d'identifier les priorités et de mettre en place des actions ciblées. Par exemple, le plan d'action pluriannuel régional d'amélioration de la pertinence des soins (PAPRAPs) se concentre sur des domaines tels que la périnatalité et la santé mentale, tout en s'inscrivant dans les engagements du "Ségur de la santé" et la stratégie de transformation du système de santé (STSS) (88,90).

De plus, en septembre 2023, l'ARS a lancé un appel à projets axé sur l'efficacité de la prise en charge et l'organisation des soins. Deux thématiques sont ciblées : la coordination des soins pour les patients atteints de pathologies chroniques et la pertinence du parcours médicamenteux, le tout dans un objectif d'amélioration de la coordination ville-hôpital (88).

(2) Initiatives de la Fédération Hospitalière de France

La Fédération Hospitalière de France (FHF) est une organisation française créée en 1924. Elle représente les établissements de santé, ainsi que les établissements sociaux et médico-sociaux publics. Elle propose diverses mesures pour renforcer les liens entre la ville et l'hôpital (91). Parmi ses 17 propositions, certaines visent à faciliter les échanges entre les médecins généralistes et les hôpitaux, à organiser des accueils de soins non programmés à l'hôpital et à simplifier les communications pour les professionnels de santé libéraux. Elle recommande également d'investir dans des systèmes d'information communs et de créer des maisons de santé pluridisciplinaires sur le foncier hospitalier (92).

(3) Projets spécifiques et expérimentations

Des projets spécifiques comme le Programme de Retour à Domicile (PRADO) et les consultations semi-urgentes, visent à améliorer la coordination post-hospitalisation pour réduire les réhospitalisations. Ces initiatives impliquent la mise en place de professionnels de coordination et l'utilisation d'outils numériques de suivi pour surveiller les patients après leur sortie de l'hôpital (88).

(4) Formations pluridisciplinaires

Il est également proposé de favoriser l'exercice mixte entre la ville et l'hôpital, ainsi que de créer des parcours de formation médicale à l'échelle territoriale. Cela inclut la mise en place de protocoles communs entre les professionnels de santé de la ville et de l'hôpital, et la création de commissions territoriales de santé pour renforcer les liens entre tous les acteurs locaux (90).

Ces initiatives soulignent l'importance de la collaboration et de la coordination entre les différents acteurs de la santé pour améliorer les parcours de soins et garantir des traitements adaptés aux patients.

3. Enjeux

a) Sécurité et qualité de prise en charge

L'un des enjeux majeurs de la coordination ville-hôpital est la sécurité de prise en charge des patients, en particulier ceux atteints de maladies chroniques. Parmi celles-ci figure par exemple la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cette pathologie nécessite une prise en charge continue et adaptée, qui implique à la fois des soins en ville (médecins généralistes, infirmiers, kinésithérapeutes) et à l'hôpital (spécialistes, services d'urgences, unités de soins intensifs).

L'étude « Trajectoire de soins des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive : points de vue des acteurs hospitaliers » a mis en évidence les conséquences négatives d'une mauvaise coordination entre ces deux sphères de soins. En effet, les acteurs interrogés ont relevé un manque de coordination tant avant qu'après l'hospitalisation. De plus, les médecins généralistes semblent systématiquement absents de la gestion des parcours de soins. L'absence de communication efficace et de partage d'informations entre les professionnels de la ville et de l'hôpital a entraîné des interruptions de traitements et des hospitalisations répétées et évitables. Ces défaillances ont directement nui aux patients concernés et ont provoqué une détérioration de leur état de santé (93).

En somme cette étude souligne que pour des pathologies chroniques et complexes comme la BPCO, une coordination ville-hôpital est non seulement nécessaire pour optimiser la prise en charge, mais aussi pour minimiser les risques de réhospitalisations.

Concernant la qualité de prise en charge, lorsque les professionnels de santé de ville et ceux de l'hôpital travaillent ensemble de manière harmonieuse, cela permet d'adapter au mieux les traitements aux besoins des patients, de se tenir mutuellement informés de l'évolution de la maladie, de prévenir les complications et de réduire les hospitalisations évitables. Une coordination efficace facilite également le partage d'informations pertinentes telles que les antécédents médicaux, les traitements en cours, et les recommandations post-hospitalisation, éléments essentiels pour ajuster les soins en temps réel.

En revanche, une mauvaise coordination peut entraîner des soins fragmentés et des oublis, ce qui peut compromettre l'efficacité des traitements. Un manque de communication peut provoquer des erreurs médicamenteuses, des rendez-vous manqués ou un suivi insuffisant après le retour au domicile. Tout cela affecte la qualité globale de la prise en charge.

b) Économiques

Une coordination fluide entre les soins de ville et les soins hospitalier permet de rationaliser l'utilisation des ressources, notamment en réduisant l'augmentation des coûts liés aux réhospitalisations. Une sortie de l'hôpital bien coordonnée avec un suivi adapté en ville diminue les risques de complications, ce qui réduit la probabilité d'une nouvelle hospitalisation. Selon plusieurs études, les programmes de coordination des soins, notamment ceux centrés sur la gestion des sorties hospitalières et le suivi en ville, permettent de réduire les taux de réadmission de 10 à 30 % en moyenne. Cette diminution peut même atteindre 50 % pour les réadmissions liées à des pathologies spécifiques, comme l'insuffisance cardiaque ou la BPCO (94,95). En effet, une étude menée sur le territoire de Ploërmel en 2023 a démontré qu'une meilleure communication entre les médecins de ville et l'hôpital a permis de diminuer les réhospitalisations des patients de plus de 75 ans. Bien que la baisse ne soit pas statistiquement significative, l'amélioration de la préparation des sorties hospitalières, notamment via des lettres de liaison, a montré que certaines réhospitalisations précoces pouvaient être évitées. La conclusion de l'étude est que les causes de réhospitalisation sont complexes et nécessitent une approche globale, la mise en œuvre isolée d'une seule intervention ne réduit généralement pas le risque de réadmission à 30 jours des sujets âgés (96).

Une revue de la littérature a évalué l'impact des interventions pharmaceutiques (IP) dans la gestion des anti-infectieux. L'intégration des pharmaciens au sein de l'équipe soignante, avec la mise en place de recommandations pharmaceutiques, a révélé une amélioration des résultats thérapeutiques et cliniques, tout en réduisant les coûts (97).

Ces derniers peuvent également être réduits via l'optimisation des traitements. Ces derniers peuvent être ajustés en tenant compte des antécédents médicaux, des traitements en cours et des recommandations post-hospitalisation. Cela évite parfois les prescriptions hors indication, inappropriées ou les interactions médicamenteuses. Une étude sur la coordination des soins en oncologie a également souligné que le manque de communication entre les généralistes et les oncologues peut entraîner des complications coûteuses, comme des suivis inadaptés ou des interactions médicamenteuses mal gérées (98).

Une coordination efficace permet aussi de mieux planifier l'utilisation des ressources tant humaines que matérielles. Un suivi coordonné après une sortie d'hôpital peut éviter des consultations ou des examens redondants, optimisant ainsi le temps des professionnels de santé.

4. Place du pharmacien dans la coordination ville-hôpital

a) Pharmacien hospitalier

Le rôle du pharmacien hospitalier en France est encadré par le CSP et des décrets spécifiques.

L'article L.5126-5 du CSP stipule que le pharmacien hospitalier est responsable de la gestion des produits de santé au sein de l'hôpital. Il participe à la préparation et à la dispensation des médicaments, à l'analyse des prescriptions médicales, et à la conciliation médicamenteuse. Il a un rôle clé dans la sécurisation des parcours de soins, notamment en optimisant les traitements en fonction des antécédents médicaux du patient (99).

L'article R.5126-36 du CSP décrit lui les missions du pharmacien hospitalier, incluant la mise en place d'actions de pharmacie clinique, la prévention des erreurs médicamenteuses, et la coordination des soins lors de la sortie d'hospitalisation. Il doit également s'assurer que la communication entre l'hôpital et les professionnels de ville soit fluide pour garantir une continuité des soins (100).

De plus, l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 introduit la conciliation médicamenteuse comme mission essentielle du pharmacien hospitalier, qui assure la continuité des traitements entre l'hôpital et la ville, en travaillant en lien étroit avec les médecins et les pharmaciens d'officine. Cela inclut la révision des traitements prescrits à l'hôpital pour éviter les erreurs et les interactions médicamenteuses, garantissant ainsi la sécurité du patient après sa sortie (101).

Enfin, le décret n°2017-883 du 9 mai 2017 relatif aux PUI renforce les responsabilités du pharmacien hospitalier dans le cadre de la pharmacie clinique. Il prévoit que le pharmacien soit un acteur central dans la coordination des soins, en lien avec les médecins et les pharmaciens d'officine. Il participe activement à la conciliation médicamenteuse, à la vérification des ordonnances de sortie, et à la mise en place de protocoles pour la sécurisation des traitements (102).

En somme, le développement de la pharmacie clinique, des activités de conciliation médicamenteuse et de bilan de médication, le pharmacien hospitalier est au cœur de la coordination ville-hôpital. En effet, la pratique de la conciliation, qui vise à sécuriser et harmoniser la prise en charge thérapeutique du patient lors de son passage entre différents établissements de soin, est un élément clé pour éviter les erreurs.

Pour garantir une continuité des soins optimale, avec une approche de plus en plus centrée sur le patient, le pharmacien hospitalier peut mettre en place ou prendre part à diverses activités de pharmacie clinique comme : des analyses pharmaceutiques de prescriptions de sorties, des conciliations médicamenteuses d'entrée et de sorties mais aussi des entretiens pharmaceutiques. Grâce à sa

proximité avec les médecins hospitaliers, il peut facilement faire modifier et corriger des prescriptions, souvent avec un délai maximal de 24 heures entre sa rédaction et l'éventuelle correction (103).

b) Pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine occupe lui aussi une place prépondérante dans la continuité des soins, notamment en ce qui concerne la coordination entre la ville et l'hôpital. En raison de son accessibilité, il intervient fréquemment en première ligne lors de l'apparition des premiers symptômes d'une pathologie, mais aussi en dernière ligne, lorsqu'un patient sort d'hospitalisation. Son rôle est défini par des textes législatifs qui encadrent ses missions et responsabilités.

Tout d'abord, l'article L.5125-1 du CSP confère au pharmacien d'officine la responsabilité de la délivrance des médicaments et de l'accompagnement des patients. Ses interventions incluent l'analyse des prescriptions médicales, la prévention des interactions médicamenteuses, et l'optimisation de l'observance thérapeutique. Ces actions permettent d'assurer une transition harmonieuse entre le traitement reçu à l'hôpital et celui poursuivi en ville, ce qui améliore la sécurité des soins (72).

De plus, l'article R.5125-33 du CSP précise l'importance de la coordination des soins entre le pharmacien d'officine et les autres professionnels de santé, notamment les médecins hospitaliers et de ville. Cette coopération est indispensable pour sécuriser le parcours de soins des patients sortants d'hospitalisation, notamment dans la gestion des traitements chroniques ou complexes (104).

Il apporte également des conseils aux patients, particulièrement pour les traitements aux modes d'administration spécifiques, comme ceux utilisés en pédiatrie. Ces conseils sont essentiels pour rassurer les patients et leurs aidants, en leur apportant une meilleure compréhension des traitements.

Ainsi, le pharmacien d'officine occupe une place centrale pour la sécurisation des soins, jouant un rôle clé dans la continuité des traitements après une hospitalisation et dans la coordination avec les équipes hospitalières.

c) Interprofessionnalisme

Entre médecins hospitaliers et médecins traitants, le support de la coordination ville-hôpital est le courrier de liaison, il est obligatoire depuis le décret entré en vigueur le 1^{er} janvier 2017 (105,106).

Entre pharmaciens hospitaliers et pharmaciens de ville, aucune obligation de transmission d'information n'est actuellement en vigueur, mais une dynamique s'instaure, soutenue par les échanges sécurisés par Messagerie Médicale Sécurisée (MSS) ou fax.

Il est en effet essentiel que des informations concernant les traitements des patients soient partagées par ces deux professionnels, avec des problématiques comme des modes d'administration et des circuits particuliers, un suivi clinique associé, ou encore l'utilisation de dispositifs médicaux (DM). L'objectif est d'harmoniser les conseils donnés par différents professionnels de santé et d'éviter toute confusion d'un patient liée à ses nouveaux traitements. Ainsi, la sécurisation du parcours patient doit guider l'action des pharmaciens.

Cet interprofessionnalisme a un effet sur l'optimisation des thérapeutiques et l'observance. En plus d'améliorer la qualité des soins, la diminution des réhospitalisations, des consultations médicales non programmées et de la consommation de médicaments devrait également entraîner une réduction des coûts.

En somme, le pharmacien occupe une place centrale dans la coordination ville-hôpital, assurant la continuité des soins, la sécurité des traitements, et la qualité de la prise en charge des patients.

5. Limites

Les principales limites de la coordination entre la ville et l'hôpital sont de plusieurs ordres :

- Les contraintes financières et organisationnelles en sont le principal exemple. En effet, les contraintes budgétaires et le manque de ressources humaines dans les deux secteurs peuvent entraver la mise en place de dispositifs efficaces de coordination. De plus, avec les inégalités territoriales, cette coordination peut être particulièrement difficile dans les zones sous-dotées en professionnels de santé (107).
- Les problèmes de communication avec un manque d'outils de communication partagés ou une incompatibilité des systèmes informatiques entre la ville et l'hôpital peuvent aussi être rapportés.
- La fragmentation des systèmes de soins est aussi une limite qui peut être abordée. De fait, la multiplicité des intervenants dans la prise en charge d'un patient peut rendre la coordination difficile notamment quand il s'agit de coordonner les soins entre des médecins généralistes, des spécialistes libéraux et des équipes hospitalières. Ajoutons à cela que les soins de ville et les soins hospitaliers sont souvent organisés de façon différente, avec des systèmes d'information, des procédures et des cultures professionnelles qui ne sont pas toujours alignées.

Ces limites mettent en évidence la nécessité de renforcer la coordination à travers des dispositifs comme des plateformes numériques partagées et une formation commune des professionnels de santé.

En effet, une enquête Odoxa de 2018 révèle que 65 % des médecins et 90 % des directeurs d'établissements estiment que la coordination des soins est loin d'être optimale (108).

Pour combler ces lacunes, plusieurs études montrent que les professionnels de santé souhaitent avant tout l'instauration de lignes téléphoniques directes avec les établissements pour faciliter les échanges. Une transmission plus rapide et systématique des comptes-rendus d'hospitalisation est également fortement demandée (109).

En résumé, les besoins les plus urgents pour améliorer la coordination ville-hôpital incluent un meilleur partage des informations et une orientation facilitée vers les professionnels de santé appropriés (110).

Cette réflexion mène tout naturellement à l'importance des technologies en santé, qui jouent un rôle dans la transformation de la coordination ville-hôpital grâce à des outils innovants. Ces solutions numériques offrent des opportunités concrètes pour améliorer la fluidité des échanges d'informations.

D. Technologies et applications mobiles en santé

1. Introduction

Autrefois réservée au seul domaine médical, la santé devient progressivement plus accessible au grand public grâce aux avancées numériques. Les modes de communication, d'information et de recherches ont profondément été transformés par l'émergence des smartphones et de leurs applications mobiles associées.

D'après John Mitchell, la e-santé désigne « l'usage combiné d'Internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance » (111).

Aujourd'hui, cette définition s'est élargie pour englober l'application des technologies de l'information et de la communication (TIC) au domaine de la santé et du bien-être, ce qui inclut le contenu numérique relatif à la santé, aussi appelé santé électronique (112).

La e-santé recouvre principalement deux domaines :

- 1) Les systèmes d'information de santé (SIS) ou hospitaliers (SIH) : Ces systèmes organisent, au niveau informatique, les échanges d'informations entre la médecine de ville et l'hôpital, ou entre services au sein d'un même hôpital. Ils incluent par exemple le dossier médical

partagé (DMP) et le système de la carte vitale (113).

2) La télésanté : Ce domaine englobe plusieurs aspects :

- La télémedecine : Comprend la téléconsultation (consultation en visioconférence), la télésurveillance (surveillance à distance d'un patient par des professionnels de santé), et la télé-expertise (échange d'avis entre médecins) (114).
- La santé mobile : Implique l'usage de smartphones, applications mobiles et objets connectés en lien avec la santé (115).

Ces composantes de la e-santé représentent une avancée significative dans l'intégration des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) pour améliorer les services de santé, faciliter l'accès aux soins et optimiser la gestion des informations médicales.

2. Exemple d'applications mobiles en santé

De plus en plus courantes, les applications mobiles en santé couvrent une large gamme de fonctionnalités, allant de la gestion des maladies chroniques à la promotion de la santé et du bien-être. Certaines de ces applications sont présentées ci-dessous de façon non exhaustive. (Tableau 6)

Tableau 6 : Exemples d'applications mobiles en santé

Nom de l'application	Fonctionnalité	Utilisation
Moovcare	Détection des rechutes d'une maladie pulmonaire	Application de télésurveillance pour les patients atteints de cancer du poumon, permettant de détecter précocement les rechutes via le suivi des symptômes des patients. Remboursé comme un dispositif médical (DM) (116).
Diabeo	Suivi et gestion du diabète	Aide à optimiser le suivi et la gestion de l'insuline grâce à des recommandations personnalisées et un suivi médical à distance. Première application remboursée par l'assurance maladie (117).
MyFitnessPal	Suivi de l'alimentation et de l'exercice	Aide les utilisateurs à suivre leurs apports caloriques, leurs repas et leurs activités physiques pour atteindre des objectifs de perte ou de maintien de poids (118).
Medisafe « Rappel de pilule et médicament »	Gestion des médicaments	Rappels aux utilisateurs de prendre leurs médicaments à temps, de suivre les dosages et de gérer les prescriptions (119).

Diabetes WebDia	Gestion du diabète	Aide les patients diabétiques dans le suivi de leur glycémie, de leurs repas et de la gestion de l'insuline qui s'en suit.
Clue Flo	Suivi du cycle menstruel	Aide les femmes à suivre leur cycle menstruel. Permet de recenser leurs symptômes pré et post-menstruels (120,121).
KardiaMobile	Surveillance de la santé cardiaque	Permet aux utilisateurs de prendre des électrocardiogrammes (ECG) à domicile et de surveiller leur rythme cardiaque.
Doctolib / Maya		Met en relation des patients et des soignants.
BetterHelp	Thérapie en ligne	Met en relation des patients avec des soignants pour des consultations en ligne, par chat, téléphone ou vidéo.
VidalMobile		
Mon espace santé	Stockage des documents en santé	Permet de conserver en ligne des documents et données de santé, l'historique des maladies, les ordonnances, les traitements, les allergies et les vaccinations.

3. Enjeux

Ces applications illustrent comment les technologies mobiles peuvent être utilisées pour améliorer la santé et le bien-être, faciliter la gestion des maladies chroniques, promouvoir des modes de vie sains et offrir un accès à des soins de santé et des conseils professionnels.

Les technologies de santé jouent un rôle croissant dans la transformation des systèmes de soins, posant des enjeux significatifs pour l'avenir de la médecine. L'un des principaux défis concerne l'intégration de ces technologies tout au long de leur cycle de vie, depuis leur conception jusqu'à leur adoption dans les hôpitaux.

Un autre enjeu critique est l'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment*, HTA), qui permet d'évaluer les bénéfices et les risques des innovations avant leur adoption à grande échelle (122).

E. Difficultés et besoins rencontrés par les patients et leurs aidants à la sortie de l'hospitalisation en UIHR

1. Difficultés

La prise en charge globale des patients au sein de l'unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Necker Enfants-Malades est complexe, et caractérisée par divers paramètres :

- Les traitements sont administrés par une tierce personne (aidant ou parent).
- De nombreuses thérapies hors AMM sont utilisées.
- Des préparations magistrales ou hospitalières sont nécessaires pour adapter les formes et posologies des médicaments.
- La période péri-greffe de CSH implique une longue hospitalisation avec des changements fréquents dans les traitements.
- Des pathologies complexes nécessitent des protocoles médicamenteux personnalisés impliquant souvent une polymédication.

Le retour à domicile après l'hospitalisation présente ainsi plusieurs enjeux importants :

- La disponibilité des traitements, avec des circuits d'approvisionnement complexes et variables selon le stade de développement du médicament. (Molécule en essai thérapeutique, autorisation d'accès précoce ou compassionnel, AMM)
- Les particularités administratives, de statut et galénique souvent complexes de ces traitements
- Leur compréhension pour assurer une adhésion optimale

2. Besoins

Pour répondre à ces enjeux et face aux problématiques rencontrées par les équipes médicales, un projet a été initié en 2022 en collaboration avec l'équipe pharmaceutique de la PUI (123). L'objectif était d'intégrer une expertise pharmaceutique au plus proche du patient et des aidants/parents pour une prise en charge médicamenteuse optimale lors du retour à domicile des patients pédiatriques post-greffe de CSH. Ce projet a permis de comprendre les besoins et les difficultés des aidants/parents et des équipes soignantes, afin de proposer un accompagnement pharmaceutique adapté.

Cette étape préliminaire a mis en évidence les défis spécifiques rencontrés par la population pédiatrique dans le contexte de la greffe de CSH. Elle a également permis de repenser les activités de pharmacie clinique répondant aux besoins réels des parents, en s'appuyant sur l'expérience des familles ayant vécu le retour à domicile après une greffe de CSH.

Au terme de ce travail de 6 mois, il a été conclu qu'un entretien pharmaceutique systématique et formel n'était pas nécessaire, étant donné la satisfaction des aidants et des patients quant aux informations fournies sur les médicaments pendant l'hospitalisation et au moment du départ.

Cependant, une expertise pharmaceutique personnalisée, basée sur l'ordonnance du patient et favorisant le lien entre la ville et l'hôpital, a été considérée comme la solution la plus adaptée. En outre, la création d'une base de données sur les circuits des différents traitements médicamenteux à disposition des professionnels de santé a été retenue pour améliorer la qualité des soins post-greffe de CSH.

III. PARTIE 2 : MISE EN PLACE D’ACTIONS POUR FLUIDIFIER LE CIRCUIT D’APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS A STATUT PARTICULIER LORS DU RETOUR A DOMICILE DES PATIENTS PEDIATRIQUES EN POST-GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

A. Introduction

Afin de poursuivre le projet initié en 2022, une approche pharmaceutique personnalisée fondée sur l'analyse de l'ordonnance spécifique du patient a été identifiée comme la stratégie la plus pertinente. Elle vise à renforcer la coordination entre les services hospitaliers et la pratique en ville. De plus, la création d'une base de données exhaustive sur les protocoles de traitements médicamenteux, accessible aux professionnels de santé, a été préconisée afin d'optimiser les soins post-greffe de CSH.

Une réunion de démarrage du projet a été programmée en décembre 2023, réunissant les équipes du service de l'UIHR (incluant pédiatres, internes en pédiatrie du service de pédiatrie) et l'équipe pharmaceutique (composée de pharmaciens et d'une interne en pharmacie). L'objectif principal de ce projet est d'améliorer la qualité de la transition vers le domicile tout en renforçant la coordination entre les soins hospitaliers et ambulatoires à un moment critique, le retour à domicile, qui présente un risque accru d'erreurs médicamenteuses.

B. Objectifs

Dans un premier temps, il s'agit de réaliser un état des lieux des prescriptions de sortie. Dans un second temps, l'objectif est de mettre en place une relecture systématique des prescriptions de sortie ainsi que des entretiens téléphoniques systématiques avec les pharmaciens d'officine avant la sortie des patients pédiatriques. Enfin, le troisième temps a été consacré au développement d'un outil d'aide à la prescription, sous la forme d'une application mobile en version bêta.

C. Matériel et méthode

1. Analyse des prescriptions de sortie

Une étude rétrospective descriptive et uni-centrique a été menée par un pharmacien hospitalier et un interne en pharmacie.

Toutes les prescriptions des patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sortis du service de l'UIHR entre le 1^{er} janvier 2022 et le 30 juin 2023 ont été extraites à partir du logiciel de dossier patient unique Orbis®. Les patients décédés avant la sortie du service ont donc été exclus de l'étude.

Les caractéristiques des patients ont été relevés : âge, sexe et pathologie.

Le nombre de traitements médicamenteux ainsi que leur nature (molécule, dosage, présentation galénique, statut réglementaire) ont également été identifiés pour chaque patient inclus dans l'étude. Les données ont été recueillies dans un tableur Excel® (Microsoft®, Issy les Moulineaux, France).

2. La relecture systématique des prescriptions de sortie

Une relecture systématique des prescriptions de sortie des patients de l'UIHR par un pharmacien hospitalier ou un interne en pharmacie avant le retour effectif à domicile a été proposée à partir du 21 décembre 2023.

La conformité des informations suivantes sont vérifiées :

- Informations administratives et réglementaires : identification du prescripteur (nom, prénom, numéro RPPS), identification du patient (nom, prénom, date de naissance), délais de l'ordonnance, éléments cliniques majeurs concernant le patient, mention obligatoire dans le cadre d'une préparation (« préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible »).
- Informations pharmaceutiques : DCI, princeps, posologies, voies d'administration, formes galéniques, modalités de prise et éventuellement commentaire sur la disponibilité des traitements.

Dans le cas où des informations seraient non conformes à la réglementation ou inadaptées à la pratique officinale, un mail de transmission détaillant les éléments à modifier a été transmis avec des propositions de modifications.

Dans le but d'harmoniser les pratiques et de rendre ces analyses et relectures de prescriptions de sortie fiables et reproductibles, un guide a été élaboré, d'une part grâce à des expériences passées de relectures de ces types d'ordonnances pour le même service, mais aussi via une revue de la littérature avec notamment l'exemple de la communication entre médecins généralistes et praticiens hospitaliers (109,124–126).

3. L'entretien téléphonique avec les officines

Afin de mieux intégrer les pharmaciens d'officine au parcours de soins mais aussi pour les informer des spécificités des traitements en post-greffe de CSH en pédiatrie, le projet d'appel téléphonique systématique du pharmacien référent a été mis en place avant le retour à domicile des enfants.

Les informations suivantes sont évoquées systématiquement avec le pharmacien d'officine :

- Informations générales au sujet des greffes de CSH à l'hôpital Necker et des spécificités des pathologies traitées à l'UIHR
- Informations au sujet des traitements pédiatriques et leurs particularités galéniques
- Informations au sujet de la possibilité de sous-traitance des préparations magistrales
- En cas de difficultés, nous les informons de la possibilité de nous joindre en leur fournissant nos coordonnées.

4. Questionnaire à destination des internes en médecine de l'UIHR

Un questionnaire à destination des internes du service de l'UIHR a été développé pour nous permettre de cibler au mieux leurs difficultés face à la rédaction des prescriptions de sorties.

Une fois élaboré, il a été déposé sur la plateforme Google Form® (Mountain View, Etats-Unis). Un lien web a été envoyé par mail aux internes pour permettre l'accès à ce questionnaire.

Le questionnaire est structuré en quatre parties regroupant sept questions (annexe 1) :

a) Fréquence de rédaction des prescriptions de sortie

Question 1 : A quelle fréquence réalisez-vous des prescriptions de sorties lors de ce stage ?

b) Difficultés liées à la rédaction des prescriptions de sortie

Question 2 : Avez-vous des difficultés lors de l'élaboration des prescriptions de sortie ?

Question 3 : Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possibles) :

- ☐ Au choix du médicament (exemple : indication hors AMM)
- ☐ Au choix du médicament du fait de sa disponibilité en ville/à l'hôpital/en double circuit
- ☐ Au choix de la forme galénique du/des médicament(s)
- ☐ Au choix du médicament du fait de son remboursement
- ☐ A la présence de médicament à statut particulier (exemple : Ursofalk® en AAC)
- ☐ Autre

c) Difficultés liées à l'explication des prescriptions aux parents/aidants

Question 4 : Avez-vous eu des difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients ?

Question 5 : Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possibles) :

- ☐ A l'explication de la disponibilité de plusieurs formes galéniques pour une même molécule
- ☐ A l'explication de la disponibilité des traitements en ville/à l'hôpital/en double circuit
- ☐ A l'explication du remboursement ou non des traitements
- ☐ A la présence de médicaments à statut particulier (exemple : Ursofalk® en AAC)

d) Item attendus et souhaités dans l'application mobile

Question 6 : Si vous aviez une application à disposition pour vous aider au quotidien, quelles informations aimeriez-vous y trouver ? (Attribuer des notes de 1 à 5 devant chaque item, 1 étant considéré comme « peu important » et 5 étant considéré comme « essentiel »)

Peu important	Moyennement important	Important	Très important	Essentiel
1	2	3	4	5

Réponse a. Renseignement administratif (ville/hôpital/double circuit)

Réponse b. Présentation des formes galéniques

Réponse c. Classe pharmacothérapeutique

Réponse d. Indication

Réponse e. Remboursement

Réponse f. Conseils / Modalité de prise

Réponse g. Conseils de préparation

Réponse h. Conservation

Question 7 : Autres éléments qui vous semblent pertinent à ajouter ?

5. Conception d'une application mobile

Avec l'émergence de la e-santé et de l'accès à l'information pour tous via un objet qui ne nous quitte jamais : le téléphone portable, la création d'une application mobile à destination des internes nous a semblé être l'outil le plus adapté pour faciliter la rédaction des prescriptions pour le retour à domicile des enfants greffés.

Ainsi, afin de concevoir une application qui permet de cerner au mieux les besoins des prescripteurs de l'UIH, le projet s'est divisé en trois temps. Tout d'abord une phase d'analyse via l'étude des réponses au questionnaire à destination des internes, puis une phase d'élaboration du contenu attendu et enfin une phase réelle de conception durant laquelle ont été apportés les détails techniques et visuels de l'application en elle-même.

D. Résultats

1. Analyse des prescriptions de sortie

Au total, sur la période donnée, du 1^{er} janvier 2022 au 30 juin 2023, soixante-huit patients avec des prescriptions de sorties ont été identifiés (une seule prescription de sortie par patient). Cinquante-sept prescriptions de sorties ont été analysées, tandis que onze patients n'ont pas été pris en compte dans cette analyse en raison de leur décès survenu avant leur sortie prévue. Il est important de noter que ces prescriptions sont préparées tôt dans le parcours de soin. Ainsi, quatre-vingt-quatorze principes actifs différents ont été référencés.

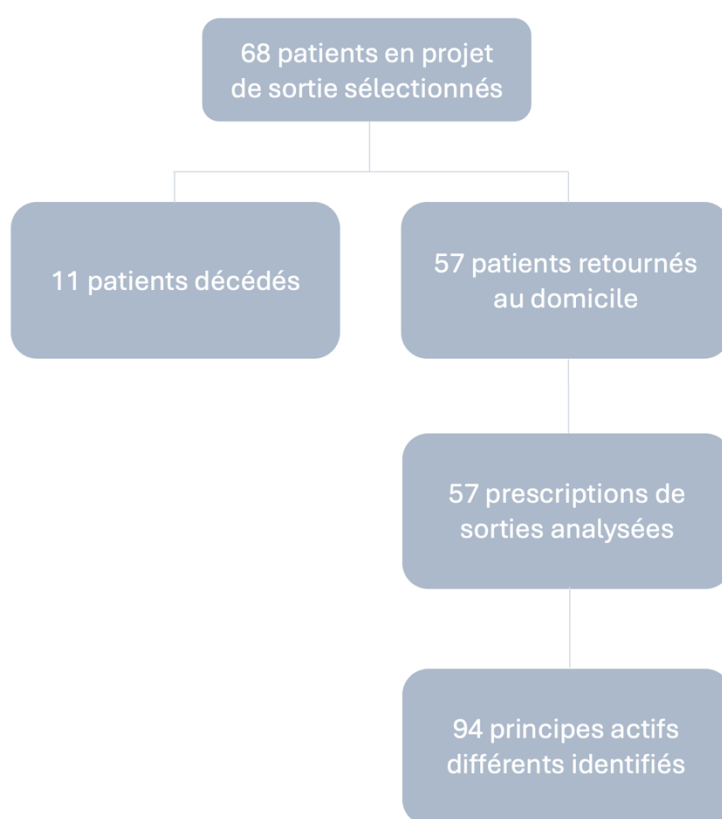


Figure 8 : Flow-chart de la population étudiée

a) Population à l'étude

(1) *Age et sexe*

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 6 ans (écart type : 5,87 ans), avec un âge médian de 4 ans : valeur minimale 2 mois, valeur maximale 19 ans et 5 mois. (Tableau 7)

La population des patients étudiée comportait 21 filles et 48 garçons.

Tableau 7 : Répartition des âges des patients de l'étude

Classe d'âge	Nombre de patients
]0 ; 1 an]	24
]1 ; 5 ans]	18
]5 ; 10 ans]	7
]10 ; 15 ans]	14
]15 ; 19 ans]	5
Total	68

(2) *Pathologies*

Pour chaque patient avec un projet de retour à domicile sélectionné, la pathologie pour laquelle une greffe de CSH était indiquée a été recueillie.

Tableau 8 : Indications des greffes de CSH des patients en projet de sortie

Classification	Pathologie	Nombre de patients
Hémoglobinopathie	Drépanocytose SS	4
	Beta-thalassémie	1
Déficits immunitaires	Syndrome d'OMENN	1
	Syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV	6

	Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)	13
	Déficits immunitaires combinés non sévères (CID)	3
	Granulomatose septique chronique	5
	Lymphohistiocytose héréditaire familiale (HLH)	9
	Syndrome Immunitaire poly-endocrinopathie entéropathie lié à l'X (IPEX)	3
	Syndrome de Wiskott-Aldrich	2
	Amégacaryocytose congénitale	1
	Non renseigné	2
Autres maladies génétiques	Maladie de Still sévère (arthrite juvénile idiopathique)	1
	Dysplasie craniométaphysaire	2
	Ostéopétrose	1
	Pas de données	3
	Total	57

b) Traitements médicamenteux prescrits pour le retour à domicile

(1) Nombre de principes actifs prescrits

Le nombre moyen de principes actifs différents par prescription de sorties était de 8,6 avec une médiane de 8 principes actifs [min : 4 ; max :18]. (Tableau 9)

Tableau 9 : Répartition des prescriptions de sortie par nombre de principes actifs

Nombre de principes actifs	Nombre de prescriptions de sorties
]0 ; 1]	0
]1 ; 5]	5
]5 ; 10]	39
]10 ; 15]	12
]15 ; 18]	1
Total	57

(2) *Principes actifs prescrits*

Il a été identifié 94 principes actifs différents parmi les cinquante-sept prescriptions de sorties analysées.

Un classement des 10 principes actifs majoritairement retrouvés a donc été effectué. (Tableau 10)

Tableau 10 : Classement des 10 traitements médicamenteux les plus prescrits pour le retour à domicile

Principe actif	Taux de prescriptions de sortie comprenant le principe actif décrit
Sulfamethoxazole triméthoprine	95 %

Ciclosporine	63 %
Mycophénolate mofétil	61 %
Letermovir	60 %
Acide ursodésoxycholique	53 %
Valaciclovir	51 %
Paracétamol	46 %
Cholécalciférol	28 %
Ruxolitinib	26 %
Hydrocortisone	25 %

Tableau 11 : 10 traitements médicamenteux les plus prescrits pour le retour à domicile : formes galéniques disponibles et statut réglementaire

Principe actif	Forme galénique	Renseignements administratifs
Sulfamethoxazole triméthoprim	40mg/ml + 8mg/ml suspension buvable	Liste I
	400mg + 80mg comprimé sécable	Dispensation en officine
	800mg + 160mg comprimé (Bactrim forte)	
Ciclosporine	100mg/mL solution buvable	Liste I
	10mg, 25mg, 50mg, 100mg capsule molle	Dispensation en officine
Mycophénolate mofétil	1g/5ml poudre pour suspension buvable	Liste I
	250mg gélule	Dispensation en officine
	500mg comprimé	
Letermovir	240 et 480mg comprimé pelliculé	Liste I
	Gélules : préparation magistrale	Dispensation en officine
Acide ursodésoxycholique	Comprimés	Liste I
	Gélules	Dispensation en officine
	Suspension buvable	AAC Liste de rétrocession hospitalière
Valaciclovir	500mg comprimés	

	50mg/ml suspension buvable - préparation magistrale	Liste I Dispensation en officine
	Gélules : préparation magistrale	
Paracétamol	Gélules	Liste I Vente libre
	Comprimés, comprimés effervescents, comprimés orodispersibles (lyocs)	Dispensation en officine
	Solution buvable	
	Suppositoires	
Cholécalfcérol	Solution buvable	Dispensation en officine
Ruxolitinib	5mg, 10mg, 15mg et 20mg comprimés	Liste I Dispensation en officine
	Gélules : préparation magistrale	
	2mg/ml suspension buvable : préparation magistrale	
Hydrocortisone	10mg comprimé sécable	Liste I Dispensation en officine

(3) Types de traitements médicamenteux

Tableau 12 : Traitements médicamenteux prescrits selon le type

Préparations magistrales	Spécialités pharmaceutiques commerciales	Total
27 (28,7 %)	67 (71,3 %)	94 (100 %)

Sur les 94 principes actifs identifiés dans l'étude des prescriptions de sortie, 27 (28,7 %) relevaient de préparations magistrales, tandis que 67 (71,3 %) correspondaient à des spécialités pharmaceutiques commerciales. (Tableau 12)

Parmi les 57 prescriptions analysées, 53 % contenaient l'acide ursodésoxycholique comme principe actif. Ce dernier est disponible sous trois formes, dont la plus fréquemment prescrite (57 %) était l'Ursofalk®, suspension buvable utilisée en remplacement de la forme comprimé du Cholurso® et de la forme gélule de l'Ursolvan®.

L'analyse de la répartition en fonction de l'âge des patients traités par acide ursodésoxycholique révèle que 88 % (n=17) des enfants de moins de 6 ans ont reçu de l'Ursofalk®. Les 12 % restants ont été traité

par l'Ursolvan®, dont les gélules peuvent s'ouvrir afin d'être solubilisées. De la même façon, 85 % des enfants de plus de 6 ans (n=13) ont été traités par Cholurso® ou Ursolvan®.

2. Relecture systématique des prescriptions de sortie

a) Bilan à 3 mois

Après la réunion pluridisciplinaire de démarrage du projet, il a rapidement été convenu que toutes les prescriptions de sorties seraient envoyées aux pharmaciens et internes en pharmacie en charge du projet de sécurisation du retour à domicile des patients greffés, avant la sortie réelle des patients pédiatriques.

Entre le 20 décembre 2023 et le 26 mars 2024, sept patients ont pu retourner à domicile ou dans un établissement de santé de proximité, et sept prescriptions de sorties ont été envoyées à la PUI pour être analysées. Ainsi, 100 % des patients sortants ont pu bénéficier d'une relecture de leur ordonnance avant la sortie.

Le délai entre l'envoi de l'ordonnance et la sortie du patient était en moyenne de cinq jours avec une médiane de quatre jours [min = 1 jour ; max = 13 jours].

Vingt interventions pharmaceutiques ont permis de clarifier les prescriptions. Trois corrections par prescriptions ont été réalisées en moyenne.

A titre d'exemple, 43 % des prescriptions n'avaient pas la mention « rétrocedable à récupérer à l'hôpital » et 57 % des prescriptions n'avaient pas la mention obligatoire pour les préparations

magistrales.

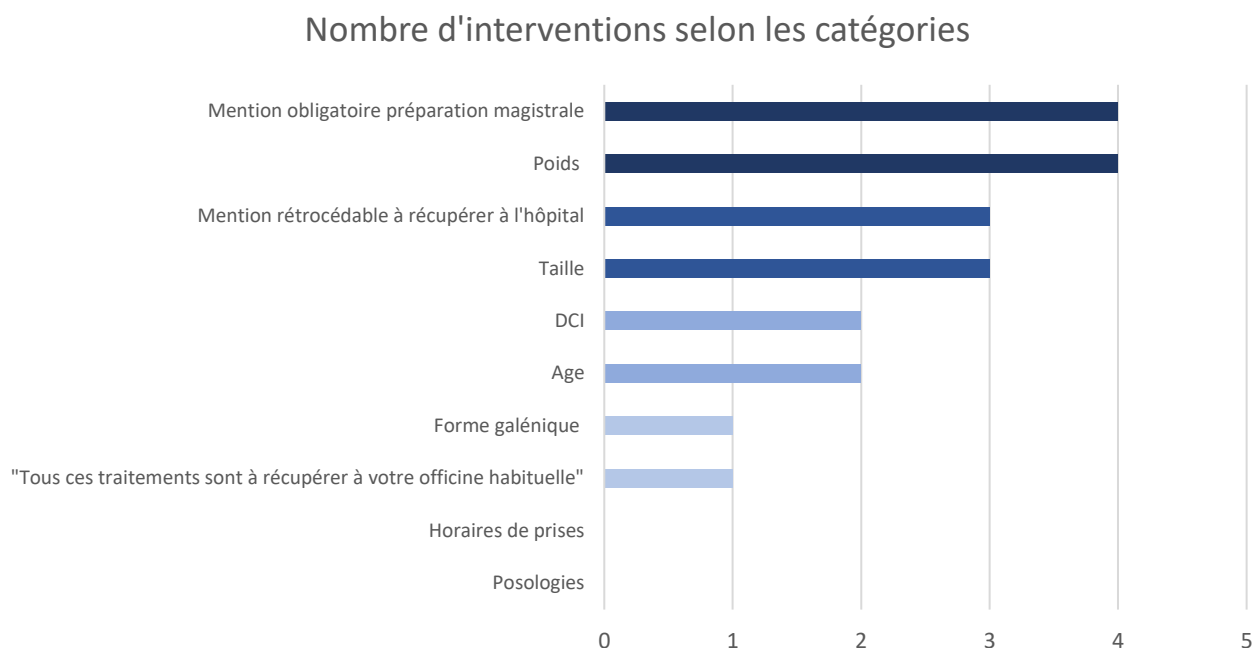


Figure 9 : Nombre d'interventions pharmaceutiques selon les catégories

b) Document d'aide à la relecture des prescriptions de sortie

Le document d'aide à la relecture des prescriptions de sorties a été élaboré en se référant aux critères présents dans l'étude de la qualité des ordonnances de sortie d'hospitalisation du CHU de Rouen (127). Il se présente sous la forme d'un tableau d'éléments à vérifier classés en 3 catégories. (Annexe 2)

Les éléments administratifs à vérifier :

- Identification du prescripteur
- Délais de l'ordonnance et validité
- Informations essentielles sur le patient : Nom, prénom, date de naissance, poids, taille et surface corporelle

Les éléments pharmaceutiques à vérifier :

- Inscription de la DCI et du princeps s'il en existe un : la prescription doit être univoque, la désignation du produit doit permettre son rattachement précis au médicament
- Inscription de la forme galénique
- Si une préparation est nécessaire, mention de : « *préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible* »

- Si une rétrocession est nécessaire, mention de : « *A récupérer à la pharmacie de l'hôpital Necker - Enfants malade, bâtiment Lavoisier, porte L2 ou dans une pharmacie d'un hôpital près de chez vous* »
- Inscription des posologies, de la durée de prescription et des modalités de prise de façon la plus compréhensible par les parents et les pharmacies d'officine.

Troisièmement, pour les traitements courants prescrits au moment du retour à domicile après une hospitalisation dans le service de l'UIHR, nous avons intégré une section de « réponses types » afin de faciliter l'analyse des prescriptions. Cette section est dédiée aux traitements pour lesquels il existe à la fois une forme commerciale et une préparation magistrale pouvant entraîner des erreurs lors de la vérification des prescriptions. Parmi ces traitements, on trouve notamment le letermovir, le valaciclovir, l'acide ursodésoxycholique, et le ruxolitinib.

A titre d'exemple, en fonction de l'âge du patient, le letermovir pourra être prescrit sous forme comprimé ou devra faire l'objet d'une préparation magistrale afin d'obtenir des gélules à dissoudre dans l'eau. Si la forme comprimé est choisie, il est indiqué sur le document de s'assurer que la mention « commerciale » est présente. Dans le cas de la préparation, s'assurer que la mention légale « *préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible* » est présente.

3. L'entretien téléphonique avec les officines

a) Bilan à 3 mois

Entre le 20 décembre 2023 et le 26 mars 2024, sept patients ont pu retourner à domicile ou dans un établissement de santé de proximité, et sept pharmaciens d'officine (les officines habituelles des patients et aidants) ont pu être contactés par téléphone puis par mail. Tout comme pour les relectures des prescriptions de sortie, 100 % des patients sortants ont pu bénéficier d'un contact préalable de leur officine.

- Pour six pharmacies, la sous-traitance du Letermovir a pu être anticipée. (Pas de Letermovir en préparation magistrale prescrite pour l'un des patients, assez grand pour avaler les comprimés).
- Deux pharmacies ont eu des questions relatives à la prescription de Letermovir hors AMM en pédiatrie.
- Une pharmacie a initialement refusé de s'occuper de la sous-traitance et de la prise en charge pour finalement accepter, après d'avantage d'explications.

- Pour les sept pharmacies, une prise de contact par mail a ensuite été effectuée, le contact du pharmacien hospitalier référent du préparatoire a été transmis et cela a été apprécié.

b) Document d'aide à l'entretien téléphonique avec les officines

Dans un souci d'harmonisation des pratiques et afin de s'assurer qu'aucun élément essentiel ne soit omis lors des appels, un document d'aide a été conçu. (Annexe 3)

Ce guide repose sur l'expérience des appels passés et sur les retours des pharmaciens d'officine contactés, pour rendre les échanges plus fluides et efficaces.

Le document est divisé en six sections :

1. Recueil du contact de la pharmacie habituelle du patient
2. Présentation et contexte de l'appel
3. Problématiques spécifiques aux formes galéniques pédiatriques
4. Descriptions des éventuelles difficultés liées à l'ordonnance en fonction des médicaments prescrits
5. Abord de la sous-traitance si nécessaire
6. Coordonnées de l'équipe de Necker

4. Réponses au questionnaire à destination des internes

Le questionnaire a permis de recueillir les opinions de près de la moitié des internes du service de l'UIHR.

Le nombre de réponses est de 4 pour un total de 9 internes dans le service.

a) Fréquence de rédaction des prescriptions de sortie

1. A quelle fréquence réalisez-vous des prescriptions de sortie lors de ce stage ?

4 réponses

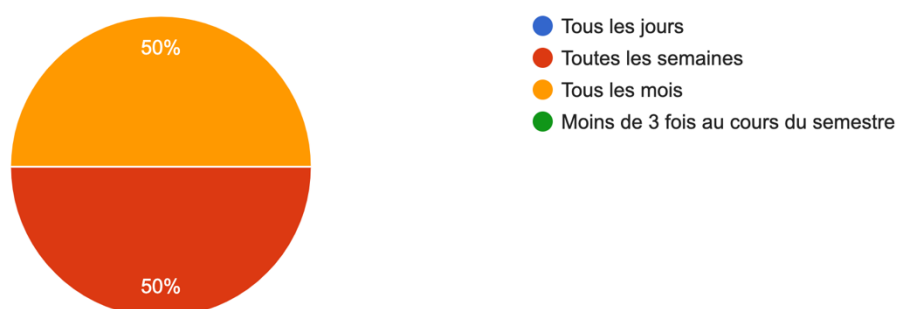


Figure 10 : Fréquence de réalisation des prescriptions de sorties de internes du service de l'UIR

b) Difficultés liées à l'élaboration des prescriptions

2. Avez-vous des difficultés lors de l'élaboration des prescriptions de sortie ?

4 réponses

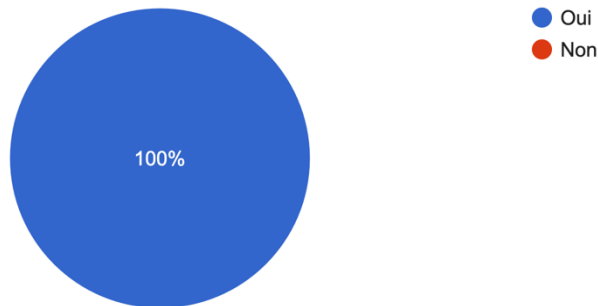


Figure 11 : Réponse à la question concernant les difficultés à l'élaboration des prescriptions de sortie

3. Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possible) :

4 réponses

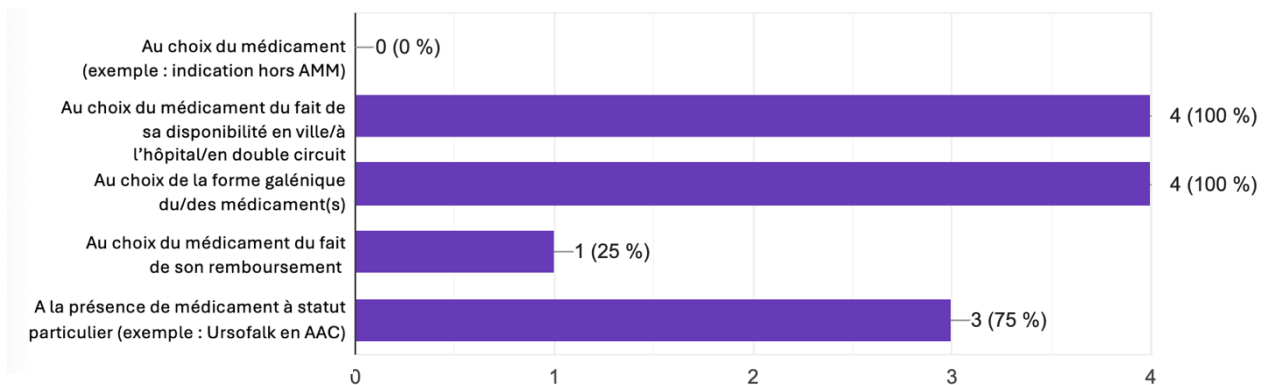


Figure 12 : Réponses à la question concernant l'origine de ces difficultés

Tous les internes ont unanimement répondu oui à la question posée numéro 2. Il se sont donc tous trouvés au moins une fois en difficulté avec la réalisation des prescriptions de sortie.

Les réponses à la questions 3 nous révèlent que ces difficultés étaient liées :

- Pour 100 % d'entre eux : au choix du médicament du fait de sa disponibilité en ville/à l'hôpital/en double circuit mais aussi au choix de la forme galénique du/des médicament(s).
- Pour 75 % d'entre eux : à la présence de médicament à statut particulier (Exemple : Ursofalk en AAC)
- Pour un seul d'entre eux : au choix du médicament du fait de son remboursement.

c) Difficultés liées à l'explication des prescriptions aux parents/aidants

4. Avez-vous eu des difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients ?

4 réponses

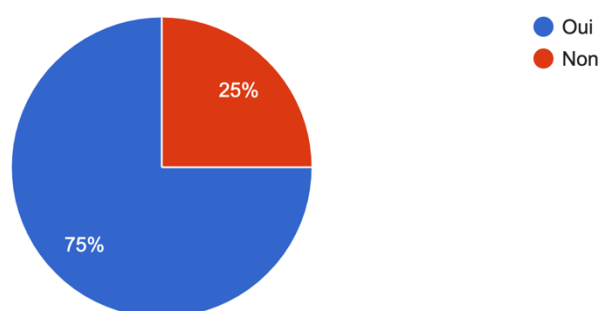


Figure 13 : Difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients

5. Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possible) :

3 réponses

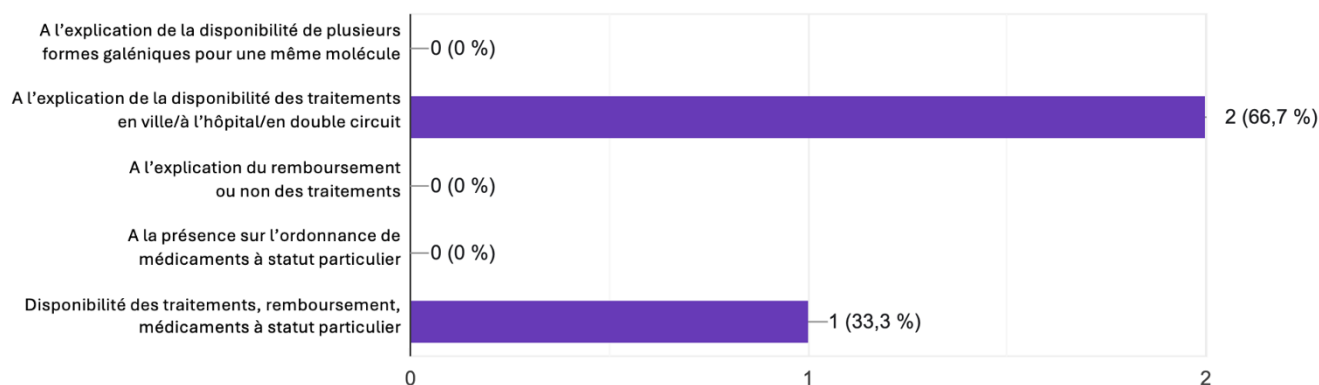


Figure 14 : Origine des difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients

Un interne ayant répondu oui à la question 4 précédente a répondu dans la catégorie « autre », en mentionnant : « Disponibilités des traitements, remboursement et médicament à statut particulier » plutôt que de cocher les trois cases correspondantes.

Pour les deux internes restants, deux d'entre eux ont identifié avoir eu des difficultés pour expliquer aux aidants la disponibilité des traitements en ville/à l'hôpital/en double circuit.

d) Item attendus et souhaités dans l'application mobile

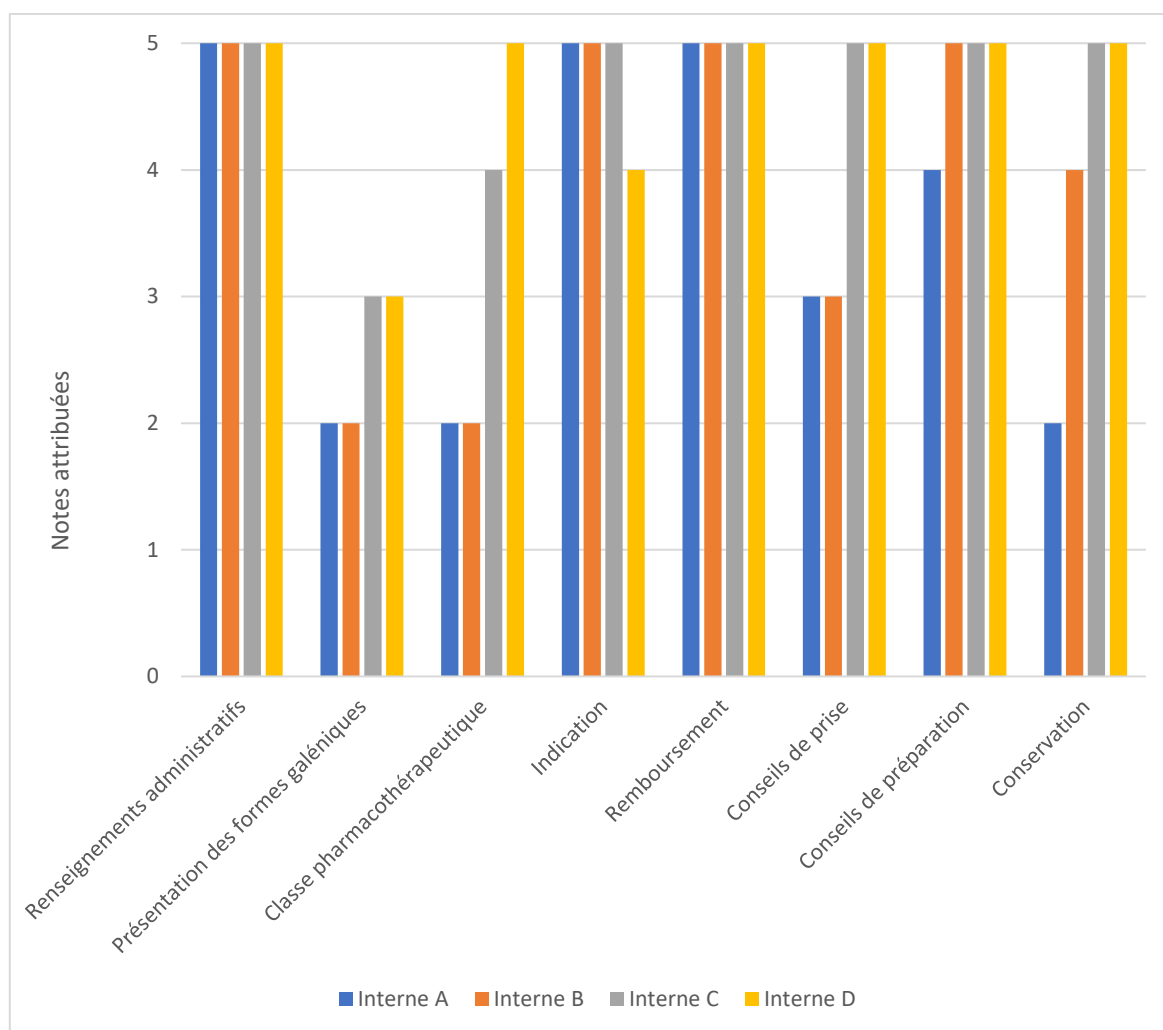


Figure 15 : Informations que les internes aimeraient retrouver au sein d'une application

Toutes les informations présentes dans l'application ont été jugées pertinentes et 100 % des internes ont considéré comme « essentiel », (note de 5) la présence dans l'application d'informations sur la disponibilité des traitements et les renseignements administratifs concernant le lieu où ces derniers peuvent être dispensés (ville/hôpital/double circuit) ; mais aussi d'informations sur le remboursement des médicaments prescrits.

75 % d'entre eux ont aussi considéré comme « essentiel » la présence dans l'application d'informations sur les indications des traitements et des conseils de préparation.

5. Application mobile : contenu et conception

a) Plateforme de mise en place

Il a été décidé de travailler avec la plateforme Glide apps® (Minneapolis, Etats-Unis) dans un souci de pérennisation du projet pour que celui-ci reste accessible et modifiable par d'autres.

Glide apps est une plateforme en ligne qui permet de créer des applications mobiles sans nécessiter de compétences en programmation. Conçu pour être accessible à tous, ce site utilise une interface intuitive qui permet de transformer des feuilles de calcul Google Sheets® en applications mobiles fonctionnelles et personnalisables (128).

b) Développement et création de l'application

Le processus de création d'applications sur Glide apps® est simple et structuré en plusieurs étapes :

- 1) Connexion de Glide apps® à une feuille de calcul Google Sheets® : Cette feuille de calcul servira de base de données pour l'application, où chaque ligne et chaque colonne peut représenter différents éléments et attributs de l'application.
- 2) Personnalisation de l'interface utilisateur : Glide apps® propose une interface de conception qui permet de personnaliser l'apparence et les fonctionnalités d'une application. Via ce service, il est possible d'ajouter divers composants tels que des boutons, des formulaires, des images, des cartes en fonction des besoins.
- 3) Configuration des données : Les données de la feuille de calcul sont automatiquement intégrées dans l'application. Il est possible de configurer la façon dont ces données sont affichées. Cela inclut par exemple la création de filtres, de tri, de formulaires de saisie.

- 4) Publication et partage : Une fois l'application finalisée, elle peut être publiée et partagée avec d'autres utilisateurs. Glide apps® génère des liens partageables, des QR codes et des instructions pour ajouter l'application sur l'écran d'accueil d'un smartphone.

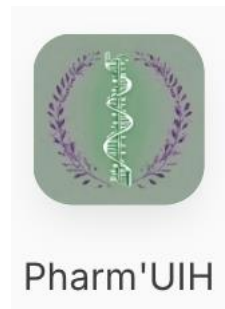


Figure 16 : Nom et logo de l'application créée

c) Contenu de l'application

L'interface a été conçue de sorte à avoir trois menus différents :

- Médicaments
- Disponibilités
- Informations médicales



Figure 17 : Capture d'écran du menu général de l'application

Pour chaque menu, une barre de recherche a été mise à disposition afin de faciliter la recherche d'une molécule en particulier.

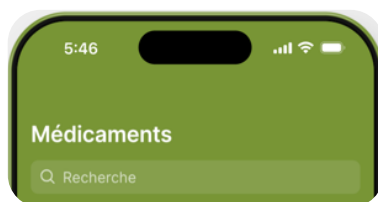


Figure 18 : Capture d'écran de la barre de recherche

La première interface « médicaments » regroupe sous forme de liste les 14 médicaments retrouvés principalement sur les prescriptions de sorties :

- Sulfaméthoxazole/triméthoprim (Bactrim®)
- Ciclosporine (Neoral®)
- Mycophénolate mofétil (Cellcept®)
- Letermovir (Prevymis®)
- Valaciclovir (Zelitrex®)
- Acide ursodésoxycholique (Ursofalk®)
- Ruxolitinib (Jakavi®)
- Hydrocortisone
- Carbonate de magnésium (Mag2®)
- Ondansétron (Zophren®)
- Oracilline
- Amlodipine (Amlor®)
- Prednisolone (Solupred®)
- Acide ursodésoxycholique (Ursolvan®)

Le logo à gauche du nom de la molécule et du princeps indique la disponibilité du médicament : à l'hôpital ou en ville. C'est en cliquant sur une ligne de médicament spécifique qu'il est possible d'accéder à la fiche du médicament. Cette fiche comprend des données classées en trois parties, elles-mêmes divisées en sous-parties :

- ADMINISTRATIF
 - Remboursement
 - Modalités
 - Présentations et dosages
- CONSEILS

- Conseils de prise
- Préparation
- Conservation
- Péréemption
- MEDICAL
 - Classe

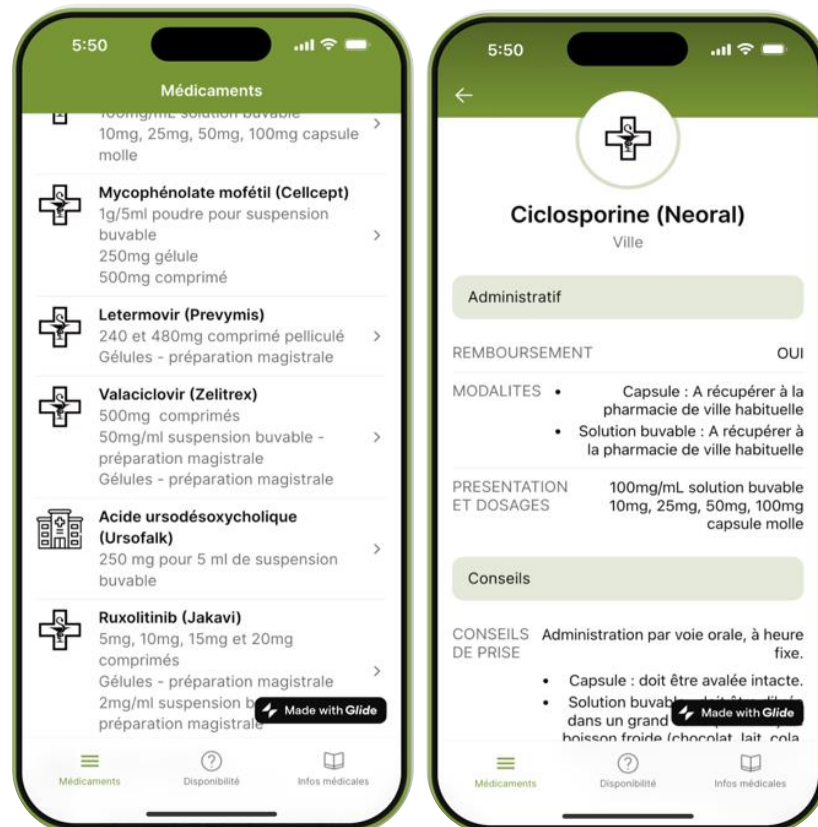


Figure 19 : Captures d'écran de l'interface « médicaments » et d'une fiche médicament (ici le Letermovir)

La seconde interface « disponibilités » regroupe deux listes distinctes :

- Les formes commerciales
- Les préparations magistrales

En sélectionnant un médicament recherché, on accède dans ce cas aussi à une fiche médicament détaillée.

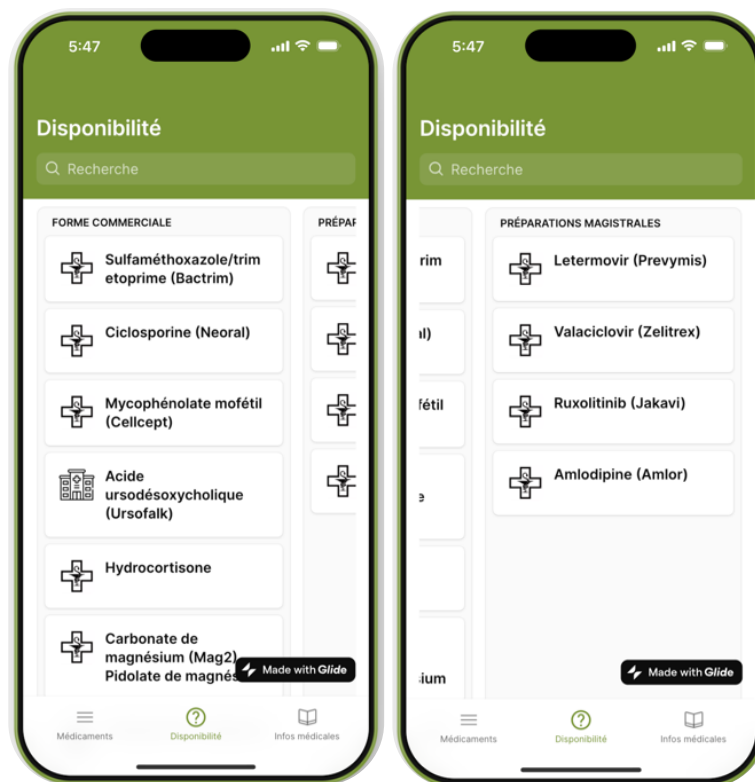


Figure 20 : Captures d'écran de l'interface « disponibilité »

La troisième interface « infos médicales » regroupe elle aussi la liste des quatorze médicaments cités précédemment, elle permet d'accéder à une fiche médicament qui détaille spécifiquement les points suivants :

- Présentation et dosage
- Classe pharmacologique
- Indication

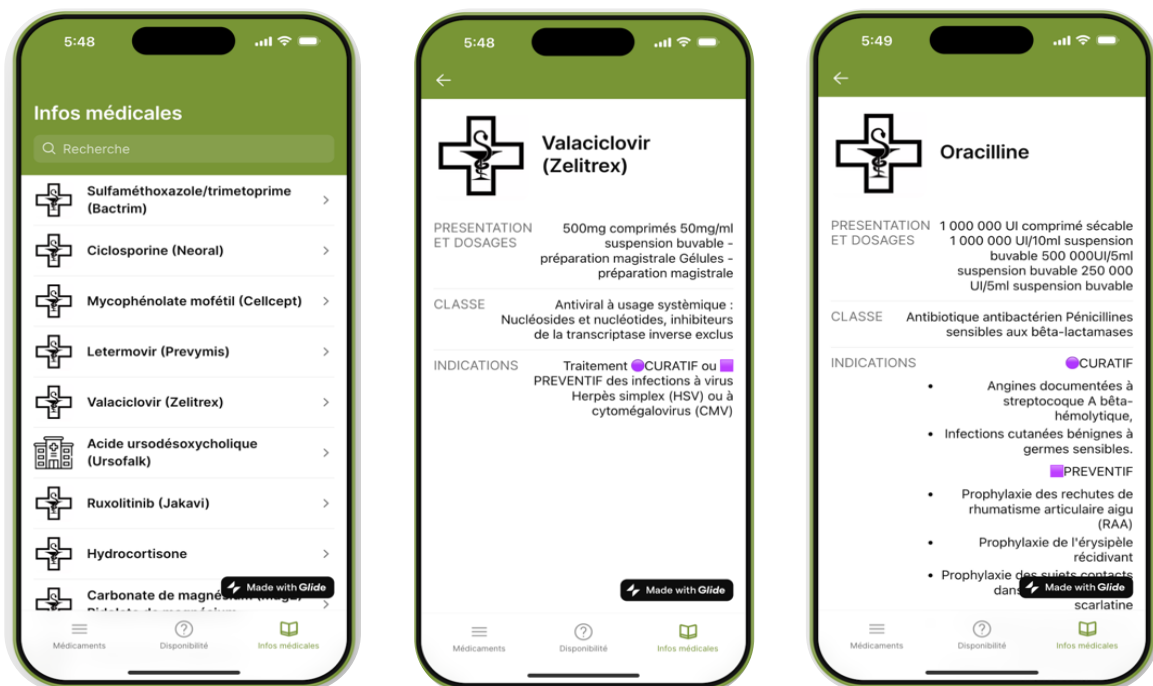


Figure 21 : Captures d'écran de l'interface « infos médicales »

Les données complètes utilisées pour l'application se trouvent en annexe 4. Le QR-code permettant de télécharger l'application est disponible en annexe 5.

E. Discussion et perspectives

1. Discussion

a) Analyse des prescriptions de sortie

(1) *Age et sexe*

L'UIHR effectue environ 50 greffes de CSH par an, et l'analyse a couvert la période de janvier 2022 à juin 2023. Certaines sorties se font vers d'autres établissements de santé et il y a parfois des décès. Par conséquent, le nombre de prescriptions analysées (n=57) est représentatif de la population des enfants ayant pu retourner au domicile.

L'âge médian des enfants sortants avec des prescription de sortie en post greffe de CSH est de 4 ans. Selon l'ANSM, à cet âge, les enfants sont généralement incapables de prendre des comprimés par voie orale (44). Au sujet de l'âge des patients au moment de leur sortie, 35 % étaient âgés de 0 à 1 an, faisant de cette tranche d'âge la plus représentée. Une étude réalisée à l'Hôpital Necker sur les patients de l'UIHR a également révélé que cette tranche d'âge dominait, représentant 34,5 % de l'échantillon (129). La population à l'étude est donc globalement représentative de celle de ce service de soins.

En ce qui concerne la répartition des sexes parmi les patients dont les prescriptions de sortie ont été analysées, notre étude montre une prévalence masculine (70 % de garçons contre 30 % de filles). Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude réalisée par Couvé et al, qui rapporte également une majorité de garçons dans sa cohorte (123). La surreprésentation masculine observée est liée au nombre important de pathologies à transmissions liées au chromosome X. En effet, parmi les treize pathologies recensées dans notre étude, six présentent une transmission liée à l'X, soit trente enfants de notre échantillon (syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV, SCID, syndrome d'IPEX, syndrome de Wiskott-Aldrich, ostéopétrose).

(2) *Pathologie*

La population étudiée reflète une diversité de pathologies regroupées en quatre grands ensembles :

- 79 % de déficits immunitaires
- 9 % d'hémoglobinopathies
- 7 % d'autres pathologies génétiques
- 5 % de pathologies non répertoriées.

Une étude conduite par Fayard et al. sur les patients du service de l'UIHR rapporte une répartition similaire, avec 75,9 % de déficits immunitaires, 11,5 % d'hémoglobinopathies, 9,1 % de pathologies génétiques et 5,8 % d'autres pathologies non répertoriées (129). Cette concordance renforce la représentativité de la population dans notre étude.

b) Traitements médicamenteux prescrits pour le retour à domicile

(1) Nombre de principes actifs prescrits

L'analyse des prescriptions révèle qu'en moyenne, entre 8 et 9 ($\bar{x} = 8,6$) molécules différentes figurent sur les prescriptions de sortie. Ce chiffre est supérieur à celui observé dans la littérature qui concerne la pédiatrie. En effet, une étude de 2020, menée sur 22 058 enfants de moins de 17 ans, a rapporté que 75 % des prescriptions de sorties contenaient 2 médicaments ou plus et que 31 % en contenaient 5 ou plus. Le taux de prescriptions avec 10 médicaments ou plus s'élève lui à 7,2 %. Aussi, les prescriptions de sortie incluaient généralement entre 3 et 5 médicaments actifs, bien que ce nombre puisse augmenter en fonction de la complexité médicale du patient (130).

C'est d'ailleurs ce que montrent les données pour les patients pédiatriques greffés. Ces dernières sont souvent plus élevées en raison de la lourdeur des traitements post-greffe. Une étude réalisée auprès d'enfants ayant subi une greffe montre que ces patients reçoivent une moyenne de 10 à 12 médicaments pendant la phase post-opératoire immédiate. Avec le temps, le nombre de médicaments tend à diminuer, mais les patients ont généralement une thérapie immunosuppressive à vie (131).

Ainsi, les 8,6 traitements observés dans notre étude sont supérieurs à ceux généralement prescrits en pédiatrie en raison de la complexité des pathologies et des prises en charge à l'UIHR mais ils sont inférieurs à ceux observés en post-greffe immédiat, où les complications post-opératoires et la prophylaxie anti-infectieuse exigent un nombre plus élevé de molécules prescrites.

Nos données apparaissent donc représentatives du profil de ces patients, équilibrant à la fois la complexité des soins prolongés et la diminution graduelle des traitements au fur et à mesure de la récupération post-greffe.

(2) Principes actifs prescrits

Dans notre étude menée à Necker, les prescriptions de sortie des patients greffés pédiatriques révèlent une prédominance des traitements prophylactiques et immunosuppresseurs. En effet, près de 96 % des prescriptions incluent du sulfaméthoxazole/triméthoprim (Bactrim®) et 60 % des immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine. A titre de comparaison, le paracétamol, couramment prescrit dans d'autres contextes pédiatriques, n'est mentionné que dans 44 % des cas, le plaçant en sixième position parmi les médicaments les plus prescrits.

De façon similaire, une étude menée en 2022 par Grandchamp et al. portant sur les interventions pharmaceutiques liées aux prescriptions de sortie montre que 47 classes thérapeutiques sont présentes au total sur les prescriptions analysées. Parmi celles-ci, les analgésiques représentent la classe médicamenteuse la plus fréquemment retrouvée (133).

Pour les patients de cette étude sur le retour à domicile en post-greffe de CSH, le traitement inclut des immunosuppresseurs à très long terme, des antiviraux et des antibiotiques prophylactiques pour prévenir les complications graves comme les infections et le rejet de greffe, ainsi que des médicaments pour gérer les effets secondaires comme l'hypertension et l'hyperglycémie (48,52,131,134). Ces éléments expliquent l'intérêt de cette analyse des prescriptions de sortie afin d'adapter au mieux la prise en charge de ces patients et leur parcours au moment du retour au domicile.

En somme, les données de Necker reflètent la complexité des soins prodigués aux patients greffés, marqués par la priorité accordée à la prévention des complications.

(3) Types de principes actifs prescrits et formes galéniques

Au sein de notre échantillon, 28,7 % des prescriptions concernent des préparations magistrales. Ce nombre reflète donc l'importance des adaptations individuelles en termes de forme galénique, particulièrement pour les enfants de moins de 6 ans qui représentent 72 % de notre échantillon. Ce taux de 28,7 % semble cohérent avec la pratique clinique en pédiatrie, où de nombreux médicaments standards ne sont pas disponibles sous des formes adaptées aux jeunes enfants. On sait de fait que les

préparations magistrales représentent une proportion notable des prescriptions en France, particulièrement en pédiatrie. Toutefois, il n'existe pas de chiffres récents centralisés pour le taux global de prescriptions de préparations magistrales en France (135).

Ce pourcentage élevé de préparations magistrales dans notre échantillon suggère que la disponibilité des formes pédiatriques demeure insuffisante en France. En effet, en 2020 plus de 40 % des médicaments prescrits en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique chez l'enfant en raison des difficultés inhérentes à la conduite d'essais cliniques chez cette tranche de la population, comme les défis éthiques, économiques et la variabilité physiologique inter-individuelle. Cette situation explique la fréquence des prescriptions hors AMM, qui a valu à la pédiatrie d'être qualifiée d'«orpheline de la thérapeutique » (136,137). Ces données, bien que spécifiques à notre étude, font écho à une tendance plus large observée dans les demandes d'accès précoce et compassionnel (AAP/AAC) pour les médicaments pédiatriques. Entre 2018 et 2023, une augmentation de 25 % des demandes d'AAP/AAC a été constatée, notamment pour des traitements destinés aux maladies rares et aux cancers pédiatriques. Cette hausse est due en partie à l'augmentation des traitements disponibles pour les maladies rares et les cancers pédiatriques (87).

Le cas de l'acide ursodésoxycholique illustre bien cette situation : l'Ursofalk® est en cours d'obtention d'une AMM en pédiatrie et est actuellement disponible sous AAC. En se focalisant sur ce principe actif, et en comparant notamment l'utilisation de l'Ursofalk® (suspension buvable) avec le Cholorso® (comprimés) et l'Ursolvan® (gélules), nos résultats révèlent que 57 % des enfants traités avec l'acide ursodésoxycholique utilisent l'Ursofalk® et que 43 % prennent Cholorso® ou Ursolvan®. Puisque la majorité des patients appartiennent à la tranche d'âge des]0 ; 1 an], ces résultats sont cohérents avec les recommandations galéniques en pédiatrie et suggèrent qu'il n'y avait pas de dérives.

L'analyse approfondie de la répartition par âge renforce cette hypothèse. Il apparaît que la majorité des enfants de moins de 6 ans (88 %, n=17) a systématiquement été orienté vers l'Ursofalk® (138). Ce chiffre est expliqué par la prescription d'Ursolvan® pour deux enfants de l'échantillon. Bien que la forme gélule de ce médicament puisse être ouverte et diluée dans de l'eau, une relecture de l'ordonnance de sortie aurait pu permettre la substitution de ce médicament par l'Ursofalk®, plus facile d'utilisation pour les parents/aidants.

Pour les enfants plus âgés (au-delà de 6 ans, n=13), la tendance reste similaire : 84 % de ces patients ont reçu le Cholorso® ou l'Ursolvan®. Cela suggère que pour deux enfants de ce groupe, le choix entre la forme buvable et la forme gélule ou comprimé n'était pas influencé par des contraintes galéniques, mais plutôt par d'autres facteurs cliniques ou des préférences individuelles. Il est envisageable que certains enfants plus âgés ou leurs parents privilégient la forme buvable, probablement en raison de sa facilité d'admission.

c) Relecture systématique des prescriptions de sortie

(1) *Bilan à 3 mois*

La relecture systématique des prescriptions de sortie a permis à 100 % des ordonnances d'être analysées. En moyenne, trois interventions par ordonnance ont été effectuées, illustrant l'importance d'une vérification rigoureuse des prescriptions médicales. Les motifs d'interventions ont révélé des lacunes significatives, notamment l'absence de mentions obligatoires concernant les préparations magistrales (57 %) et le poids de l'enfant (57 %). De plus, 43 % des ordonnances ne comportaient pas la mention "rétrocédable, à récupérer à l'hôpital" qui permet d'orienter facilement les patients.

La littérature souligne l'importance des interventions pharmaceutiques dans la révision des prescriptions, en particulier en pédiatrie. Selon une étude menée par Fernández et al. (2012), l'implication des pharmaciens dans la vérification des ordonnances a permis de réduire significativement les erreurs médicamenteuses et d'améliorer la sécurité des traitements en pédiatrie. Dans leur étude, les pharmaciens ont détecté des erreurs similaires, notamment des omissions dans les mentions requises sur les ordonnances, ce qui correspond aux problèmes que nous avons observés à Necker (139). Cependant, les interventions les plus couramment réalisées concernaient des erreurs de posologie. Nous avons rencontré ce problème de manière très limitée. Cette différence peut être attribuée à la nature des ordonnances de sortie des patients pédiatriques greffés. Ces prescriptions suivent généralement des protocoles rigoureusement établis, et les médecins, familiarisés avec ces pathologies spécifiques, prescrivent fréquemment des ordonnances analogues, limitant ainsi la nécessité d'ajustements posologiques.

De plus, notre étude a révélé une moyenne de 3 interventions par ordonnance sur les sept analysées. En comparaison, l'étude de Fernández et al. a présenté des résultats plus robustes, avec un total de 1 475 interventions recensées sur des ordonnances médicales, impliquant 14 713 patients pédiatriques. Les pharmaciens ont réalisé cette fois-ci en moyenne 1,2 interventions par ordonnance. Cette différence s'explique en partie par le manque de puissance de notre étude, étant donné que seulement sept ordonnances ont été analysées, limitant ainsi la généralisation de nos résultats. Une analyse sur une période bien plus grande pourrait potentiellement fournir des résultats plus représentatifs et utiles pour l'amélioration des pratiques.

Notre expérience à l'UIHR montre que la mise en place de relectures systématiques des prescriptions de sortie est bénéfique pour assurer la sécurité des patients pédiatriques. Les résultats de notre étude sont cohérents avec la littérature, qui souligne l'importance des interventions pharmaceutiques pour minimiser les erreurs, les ruptures thérapeutiques et le recours au service de soins ou service d'accueil des urgences alors que les patients sont retournés au domicile. Les lacunes identifiées dans les ordonnances révèlent la nécessité d'une sensibilisation accrue des prescripteurs aux exigences réglementaires, ainsi qu'à l'importance d'une communication claire entre les professionnels de santé.

Ces efforts pourraient également contribuer à renforcer la confiance des parents et des soignants dans le système de santé, en garantissant que les prescriptions sont complètes et conformes aux standards de sécurité.

(2) Document d'aide

Il est établi dans la littérature que les documents d'aide, tels que les modes opératoires standardisés (SOP), jouent un rôle crucial dans la réalisation de tâches. Ces documents permettent de standardiser les processus, ce qui minimise les erreurs humaines en fournissant des étapes claires à suivre pour chaque tâche. Cela garantit une meilleure cohérence, mais aussi une efficacité accrue dans l'exécution de ces tâches.

Dans un contexte de faibles ressources humaines, la mise en place de SOPs et de fiches techniques permet de pérenniser une activité qui peut être réalisée par plusieurs personnes nécessitant une formation rapide. Dans ce cas précis, la mobilisation de professionnels en formation tels que les externes en pharmacie peut être envisagée pour assurer ces missions.

d) Entretien téléphonique avec l'officine

(1) Bilan à 3 mois

Pour discuter de ces résultats, il est nécessaire de replacer la coordination entre l'hôpital et les pharmacies d'officine dans le contexte plus large de la continuité des soins, notamment en ce qui concerne les médicaments spécialisés comme le Letermovir, utilisé hors AMM en pédiatrie. Comme cité précédemment, la transition entre l'hôpital et la médecine de ville, particulièrement pour les patients nécessitant des traitements spécialisés, est un enjeu majeur de la prise en charge post-hospitalière. Selon plusieurs études, une bonne communication entre les équipes hospitalières et les pharmaciens

d'officine est cruciale pour assurer la sécurité et l'efficacité des traitements après la sortie des patients (141–144). Nos résultats montrent que 100 % des patients ont bénéficié d'un contact préalable avec leur officine, une approche cohérente avec les recommandations visant à améliorer la continuité des soins, notamment en cas de prescriptions complexes ou de médicaments hors AMM.

Le fait que six pharmacies aient pu anticiper la sous-traitance de la préparation magistrale à base de Letermovir grâce à ces entretiens témoigne d'une organisation efficace, soulignant l'importance de l'anticipation logistique dans la gestion des médicaments coûteux ou peu disponibles en officine. Le fait que deux pharmacies aient exprimé des interrogations sur l'utilisation du Letermovir hors AMM en pédiatrie n'est pas surprenant, étant donné la rareté de prescription de ce type de médicament en pédiatrie en dehors de l'hôpital Necker – Enfants malades. Cela reflète des conclusions similaires trouvées dans la littérature, où l'usage de médicaments hors AMM en pédiatrie nécessite souvent des explications supplémentaires et une collaboration renforcée entre les professionnels de santé (145). Enfin, l'exemple d'une pharmacie ayant initialement refusé la gestion de la prescription du Letermovir illustre les obstacles que peuvent rencontrer les officines face à des prescriptions complexes. La réticence initiale, suivie d'une acceptation après explications, met ici aussi en lumière l'importance d'une communication claire et détaillée entre les pharmaciens hospitaliers et les officinaux pour surmonter ces réticences. Comme souligné dans plusieurs études, l'accompagnement des pharmaciens d'officine, via des formations ou des échanges réguliers avec l'hôpital, est essentiel pour renforcer leur confiance dans la prise en charge des traitements spécialisés (145). En conclusion, nos résultats confirment l'importance d'une préparation en amont et d'une communication étroite avec les pharmaciens d'officine, maillon essentiel et souvent premier recours des patients dans le parcours de santé du fait de son accessibilité, en particulier lorsque des médicaments rares ou prescrits hors AMM sont en jeu. Cette approche est essentielle pour garantir la continuité des soins et la sécurité des patients dans leur parcours post-hospitalier.

(2) *Document d'aide*

Le document d'aide aux entretiens téléphoniques avec les officines joue un rôle essentiel dans la pérennisation de l'activité. En fournissant une ressource utile pour les potentiels futurs internes et externes en pharmacie, il facilite la délégation de certaines missions.

Ce document est également bénéfique pour les jeunes professionnels, notamment ceux qui ne se destinent pas à travailler dans le milieu hospitalier, comme les externes en industrie.

De plus, il assure un discours cohérent et homogène, garantissant ainsi la qualité et la continuité de la

communication avec les officines.

e) Questionnaire

Un questionnaire spécifiquement conçu à l'intention des internes du service de l'UIHR a été élaboré dans le but de mieux comprendre et d'identifier précisément les difficultés rencontrées lors de la rédaction des prescriptions de sortie, afin de les cibler de manière optimale et d'apporter des solutions adaptées à leurs besoins. Les réponses à ce questionnaire étaient structurées sous forme de cases à cocher à proximité des réponses proposées, complétées pour certaines questions par des échelles de notation permettant aux internes d'évaluer différents aspects de leur expérience. De plus, les participants avaient également la possibilité de formuler des réponses déclaratives, offrant ainsi un espace pour des commentaires plus détaillés et personnalisés. Les thématiques ont été sélectionnées grâce aux données de la littérature en particulier le travail préliminaire à cette étude ainsi que grâce au travail de Lajoinie et Al (123,135).

Bien que le questionnaire ait recueilli seulement quatre réponses, il est important de souligner que cela représente 44 % des internes du service, puisque le service de l'UIHR compte un total de neuf internes. Même si ce taux de participation peut sembler relativement faible, il atteint un seuil de représentativité significatif au regard de la taille restreinte de l'échantillon. Ces réponses fournissent un aperçu précieux des difficultés rencontrées par une partie des internes, et permettent d'identifier certaines tendances ou points de blocage potentiels au sein du service.

Une approche complémentaire pourrait consister à approfondir ces premières observations par des entretiens qualitatifs ou par un élargissement de l'échantillon, sur plusieurs semestres par exemple, afin d'obtenir une vision plus exhaustive et représentative des défis rencontrés par l'ensemble des internes en médecine.

f) Application

L'objectif principal de cette initiative est de rassembler et de synthétiser plusieurs types d'informations concernant les médicaments prescrits à la sortie, et d'offrir aux internes en médecine un accès immédiat à des conseils, des éléments administratifs, ainsi que des rappels pharmacologiques. C'est dans ce sens que l'application mobile a été développée et diffusée au sein du service. En effet, aujourd'hui, il s'agit

de l'outil le plus rapide d'accès en particulier pour la population cible : les internes en médecine âgés de 23 à 35 ans.

Au regard du projet, les avantages de Glide apps® sont nombreux. C'est un site accessible ; en effet il est conçu pour être utilisé par des personnes sans connaissances techniques avancées, démocratisant ainsi le développement d'applications mobiles. C'est aussi une plateforme rapide puisque l'on peut passer de l'idée à l'application fonctionnelle en très peu de temps. De plus, le critère de choix principal de ce site a été la flexibilité : il est possible de mettre à jour les données dans Google Sheets®, et ces mises à jour sont instantanément reflétées dans l'application.

Ainsi, dans le cadre de notre objectif de mise en place d'actions pour fluidifier le circuit d'approvisionnement des médicaments à statut particulier lors de la sortie des patients de l'UHIR en post-greffe de CSH, l'utilisation de Glide.fr permet de développer une application mobile sur-mesure et donc adaptée aux besoins du service. Cette rapidité et synthèse de l'information facilite d'autant plus la communication entre les familles et les professionnels de santé.

Cependant, malgré ces avantages, l'implantation de technologies avancées dans le domaine de la santé s'accompagne de limites significatives. Parmi ces défis, on trouve l'ajustement nécessaire des structures organisationnelles et l'implication de professionnels de santé pour assurer une utilisation optimale de ces outils numériques. De plus, la diffusion rapide de ces technologies peut accentuer les inégalités d'accès, surtout pour les populations ayant un accès limité aux outils digitaux (146).

2. Perspectives

La mise en place des différentes actions pour sécuriser et optimiser le retour à domicile des patients en post-greffe de CSH ouvre plusieurs pistes d'évolution.

Dans un premier temps, l'évaluation de l'impact des mesures proposées : la relecture systématique de l'ordonnance de sortie, l'entretien téléphonique avec la pharmacie d'officine et la mise à disposition de l'application mobile.

Une des étapes clés à envisager serait de dédier un temps pharmaceutique supplémentaire à cette activité, avec une généralisation possible à d'autres services de l'hôpital. Le projet est actuellement en cours d'examen dans le cadre de plusieurs appels à projets (privés et publics) afin de pouvoir recruter de nouvelles ressources pharmaceutiques.

La collaboration interdisciplinaire pourrait également être renforcée en incluant dans ce processus les infirmières coordinatrices, dont la formation sur les spécificités des médicaments post-greffe serait essentielle pour améliorer l'adhésion et la sécurité des soins lors du retour à domicile.

Par ailleurs, l'application, actuellement en version bêta, pourrait être déployée sous une forme institutionnelle et être partagée non seulement avec les prescripteurs hospitaliers, mais aussi avec les patients eux-mêmes, dans une logique d'autonomisation et de fluidification de l'accès à l'information. Aussi, la diffusion de cet outil auprès des pharmaciens d'officine pourrait renforcer les liens entre ville et hôpital, tout en assurant une meilleure continuité des soins.

Enfin, la formation des professionnels de santé impliqués, tant à l'hôpital qu'en ville, représente un axe stratégique majeur pour pérenniser les acquis et garantir un suivi de qualité auprès de ces patients aux besoins spécifiques. La mise en place d'une brève formation des futurs internes et externes en pharmacie sur les outils à disposition et la marche à suivre lors de la sortie des patients pourrait faire l'objet d'une étude future.

IV. CONCLUSION

La mise en œuvre d'actions concrètes destinées à fluidifier et optimiser le circuit d'approvisionnement des médicaments à statut particulier, dans le cadre des greffes de CSH pédiatriques, a montré des résultats prometteurs. En effet, les dispositifs établis ont été reconnus et approuvés par les acteurs impliqués, ce qui souligne l'importance de leur pérennisation.

La complexité des prescriptions de sortie pour des traitements hors AMM, souvent nécessaires chez les jeunes patients greffés a été source de difficultés pour les pharmacies d'officine. Les particularités galéniques ainsi que les préparations magistrales présentent régulièrement des défis organisationnels pour ces structures, qui se retrouvent à gérer des cas complexes avec peu de ressources ou d'expertise. Dès lors, les échanges avec les officines ont révélé que la mise en place d'un entretien téléphonique structuré entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine facilite la levée des ambiguïtés relatives à la nature des médicaments prescrits, et plus particulièrement en ce qui concerne la réalisation ou la sous-traitance des préparations magistrales.

Grâce à ce dialogue, les officines ont pu mieux comprendre et anticiper les besoins des patients au moment critique de leur sortie d'hospitalisation, ce qui a contribué à réduire le risque d'erreurs et à garantir une prise en charge plus optimale des enfants.

À travers ce projet, il apparaît nécessaire d'encourager et de développer de telles initiatives, mais aussi d'élargir ce modèle à d'autres services hospitaliers, en particulier dans les situations où les traitements sont complexes et où les patients sont particulièrement vulnérables.

De plus, le projet de création d'une application mobile dédiée aux équipes médicales et soignantes a montré sa preuve de concept. En tant qu'outil d'aide à la prescription, et développé en réponse aux besoins identifiés, elle a été conçue pour centraliser les informations pratiques concernant les médicaments les plus fréquemment prescrits à l'UIHR. Elle peut donc être considérée comme « sur-mesure » aux besoins du service.

Cette réflexion met en lumière plusieurs points intéressants, notamment la possibilité d'élargir le concept à d'autres services hospitaliers. Néanmoins, la limite d'un tel outil reste la mise à jour des informations et le support technique nécessaire. Le développement d'une application dite « institutionnelle » pourrait palier cette problématique.

L'optimisation de ces processus pourrait également renforcer l'efficacité de l'outil et améliorer encore davantage la qualité des soins.

Annexe 1 : Questionnaire à destination des internes prescripteurs du service de l'UIHR

 Hôpital Necker Enfants malades AP-HP	Questionnaire à destination des internes en médecine – Prescriptions de sortie – UIHR	Référence : Version : Date d'application : Page : 1
--	---	---

Lors d'un projet de retour à domicile d'un enfant en post-greffe de CSH, vous pourriez rencontrer des difficultés pour l'élaboration des prescriptions de sortie.

Ce questionnaire a pour objectif de cibler ces difficultés afin de créer des outils adaptés à vos besoins.

- 1. A quelle fréquence réalisez-vous des prescriptions de sortie lors de ce stage ?**
 - a. Tous les jours
 - b. Toutes les semaines
 - c. Tous les mois
 - d. Moins de 3 fois au cours du semestre

- 2. Avez-vous des difficultés lors de l'élaboration des prescriptions de sortie ?**
 - a. Oui
 - b. Non

- 3. Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possible) :**
 - a. Au choix du médicament (exemple : indication hors AMM)
 - b. Au choix du médicament du fait de sa disponibilité en ville/à l'hôpital/en double circuit
 - c. Au choix de la forme galénique du/des médicament(s)
 - d. Au choix du médicament du fait de son remboursement
 - e. A la présence de médicament à statut particulier (exemple : Ursofalk® en AAC)
 - f. Autres : _____

- 4. Avez-vous eu des difficultés lors de l'explication des prescriptions de sortie aux familles/aux patients ?**
 - a. Oui
 - b. Non

- 5. Si oui, ces difficultés étaient liées (plusieurs réponses possible) :**
 - a. A l'explication de la disponibilité de plusieurs formes galéniques pour une même molécule
 - b. A l'explication de la disponibilité des traitements en ville/à l'hôpital/en double circuit
 - c. A l'explication du remboursement ou non des traitements
 - d. A la présence sur la prescription de médicament à statut particulier (exemple : Ursofalk® en AAC)
 - e. Autres : _____

- 6. Si vous aviez une application mobile à votre disposition pour vous aider à rédiger les prescriptions de sortie, quelles informations aimeriez-vous y trouver ? (Attribuer des notes de 1 à 5 devant chaque item, 1 étant considéré comme « peu important » et 5 étant considéré comme « essentiel »)**
 - ☐ Renseignement administratif (ville/hôpital/double circuit)
 - ☐ Présentation des formes galéniques
 - ☐ Classe pharmacothérapeutique
 - ☐ Indication
 - ☐ Remboursement
 - ☐ Conseils / modalités de prise
 - ☐ Conseils de préparation
 - ☐ Conservation
 - ☐ Autres : _____

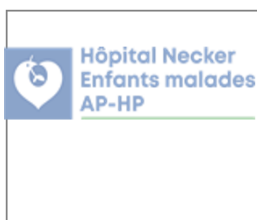
Annexe 2 : Document d'aide à la relecture d'ordonnances de sortie de l'UIHR

Rédigée par un professionnel de santé, l'ordonnance comporte tous les renseignements nécessaires au bon déroulement d'un ou plusieurs traitement (nom des médicaments, conditions de délivrance et de renouvellement, périodes de prises, etc.).

Objectif : Encadrer la relecture systématique des ordonnances de sortie de l'UIH

ELEMENTS A VERIFIER	PRESENTS	
Administratifs	OUI	NON
Information prescripteur		
Ordonnance du service « NCK HEMATO PED » + signée		
Prescription par un interne ou un sénior (RPPS dans ce cas)		
Délais		
Ordonnance < 3 mois pour la première dispensation		
Si présence de médicaments stupéfiants, ordonnance < 3 jours		
Information patient		
Nom, prénom, date de naissance		
Poids		
Taille		
Surface corporelle → Si NON : A calculer et indiquer dans le mail réponse à l'UIH		
Pharmaceutique		
Compréhension		
DCI + Princeps + Dosage		
Forme galénique / voie d'administration : Adaptés à l'âge et aux particularités cliniques de l'enfant		
Si préparation, mention « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible »		
Si récupérable, mention « A récupérer à la pharmacie de l'hôpital Necker - Enfants malade, bâtiment Lavoisier, porte L2 ou dans une pharmacie d'un hôpital près de chez vous »		
Posologies / Durée de prescription / modalité de prise		
Correctes : Recalculées en fonction du poids et/ou de la surface corporelle		
Traitements courants – Mentionnés sur l'ordonnance		
BACTRIM® 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable : mention « commerciale »		
CICLOSPORINE, solution buvable/capsule : mention « commerciale »		
CELLCEPT, poudre orale pour reconstitution, gélule, comprimé : mention « commerciale » Il est recommandé que le pharmacien reconstitue le flacon avant la dispensation		
LETERMOVIR, comprimé : mention « commerciale » ; préparation magistrale (gélule) : mention « Préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible, votre officine a été contacté et va réaliser ou sous-traiter la préparation »		
VALACICLOVIR, comprimé : mention « commerciale » ; préparation magistrale : mention « Préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible, votre officine a été contacté et va réaliser ou sous-traiter la préparation »		
URSOFALK, solution buvable AAC : mention « A récupérer à la pharmacie de l'hôpital Necker - Enfants malade, bâtiment Lavoisier, porte L2 ou dans une pharmacie d'un hôpital près de chez vous »		
RUXOLITINIB, JAKAVI®, comprimé : mention « commerciale » ; préparation hospitalière : mention « Préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible, votre officine a été contacté et va réaliser ou sous-traiter la préparation »		

Annexe 3 : Document d'aide à l'entretien téléphonique avec les officines

	Guide entretien téléphonique officines - PUI Retour à domicile patients UIH	Référence : Version : Date d'application : Page : 1
---	--	--

Lors d'un projet de retour à domicile des enfants en post-greffe de CSH, les pharmaciens d'officine peuvent rencontrer des difficultés face aux traitements présents sur les prescriptions de sortie.

Objectif : aider les futurs internes/externes en pharmacie lors de l'entretien téléphonique avec les pharmaciens d'officine.

1. Demander aux prescripteurs de l'UIH le contact de la pharmacie habituelle du patient.
2. Appel téléphonique :
 - Se présenter et demander à parler à un pharmacien.
 - **L'objectif de notre appel** : faciliter le retour à domicile des patients du service de l'Unité-Immuno-Hématologique de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris.
 - Ce service spécialisé réalise des greffes de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants atteints de maladies immunitaires. Ces enfants restent hospitalisés plusieurs mois avec des traitements complexes : la sortie est donc un moment stressant pour les familles.
3. Les patients de ce service étant souvent très jeunes, donc les traitements qui sont mis en place n'ont pas de spécialités adaptées à leur âge/poids. Pour répondre à cette problématique, des préparations magistrales doivent souvent être réalisées.
4. En fonction de l'ordonnance, expliquer les difficultés potentielles :
 - **Jakavi®** : Préparation magistrale à réaliser en suspension buvable uniquement.
 - **Letermovir** : Préparation magistrale - Prescription hors AMM. Bien que « La sécurité et l'efficacité de PREVMIS chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible ». Rassurer le pharmacien à ce sujet : traitement très prescrit par les médecins du service.
 - **CellCept®** : Il est recommandé que CellCept® 1 g/5 ml poudre pour suspension buvable soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient.
 - **Liste non exhaustive.**
5. Toutes ces préparations magistrales peuvent être sous-traitées si l'officine en question ne réalise pas de préparations.
6. Pour toute difficulté rencontrée par la pharmacie qui va préparer les traitements, recommander de contacter le pharmacien référent de l'hôpital Necker-Enfants malades :
Dr Arnaud SCHWEITZER-CHAPUT
Téléphone : 01 44 49 51 93
Mail : arnaud.schweitzerchaput@aphp.fr

Annexe 4 : Données Excel sources pour la création de l'application en version test

Classes médicaments	DCI (Spécialité)	DISPONIBILITÉ	PRÉSENTATION	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE	INDICATIONS	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	REMOUEMENT	STATUT	CONSEILS DE PRISE	PRÉPARATION	CONSERVATION	PÉREMPTION
1	Sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim)	VILLE	40mg/ml + 8mg/ml suspension buvable 400mg + 80mg comprimé sécable 800mg + 160mg comprimé (Bactrim forte)	Antibactérien systémique. Antiparasitaire Association de sulfamide et triméthoprime. Ce médicament est une association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, à une diaminopyrimidine, le triméthoprime, en proportion 5/1. Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime agissent en synergie. Posologie à adapter en fonction de la clairance à la créatinine.	<u>Traitement curatif :</u> Des infections à Pneumocystis jirovecii. Des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites. <u>Prévention des infections</u> à Pneumocystis jirovecii, chez l'immunodéprimé (chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose) et en cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe. Mais aussi, <u>Traitement :</u> • Des infections urinaires hautes et basses de la femme ; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. • Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique. • De certaines infections broncho-pulmonaires. • Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.	A récupérer à la pharmacie de ville habituelle	OUI	Liste I Administration par voie orale, de préférence au cours des repas. Administer à l'aide de la cuillère-mesure graduée fournie. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Agiter le flacon avant chaque utilisation. Se laver les mains avant toute manipulation. <u>Suspension buvable :</u> Il est fourni une cuillère-mesure graduée à 1,25 mL, à 2,5 mL et à 5 mL. Une cuillère-mesure de 5 mL de BACTRIM suspension buvable contient 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprime.	Température ne dépassant pas 25 °C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.	<u>Comprimés :</u> Respecter la date de péremption indiquée sur la boîte. <u>Flacon suspension buvable :</u> 8 semaines après l'ouverture du flacon.	
2	Ciclosporine (Neoral)	VILLE	NEORAL 10mg, 25mg, 50mg, 100mg capsule molle NEORAL 100mg/mL solution buvable	Immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine.	<u>Indications dans la greffe :</u> - Greffes d'organes solides : Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs. - Greffes de moelle osseuse : Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches. Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). <u>Indications « non greffes » :</u> - Uvélite endogène - Syndromes néphrotiques - Polyarthrite rhumatoïde - Psoriasis - Dermatite atopique	<u>Capsule :</u> A récupérer à la pharmacie de ville habituelle <u>Solution buvable :</u> A récupérer à la pharmacie de ville habituelle	OUI	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois. Administration par voie orale, à heure fixe. <u>Capsule :</u> doit être avalée intacte. <u>Solution buvable :</u> doit être diluée dans un grand verre (en verre) de boisson froide (chocolat, lait, cola, jus d'orange) mais jamais dans du jus de pamplemousse car ce dernier modifie l'efficacité du médicament. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	La solution doit être agitée immédiatement avant sa prise. Se laver les mains avant toute manipulation. La seringue ne doit pas entrer en contact avec le diluant. Si la seringue doit être nettoyée, ne pas la rincer mais essuyer l'extérieur avec un mouchoir en papier sec. Sont fournies : une seringue de 1mL et une seringue de 4 mL.	<u>Capsules :</u> A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Une augmentation de la température de conservation jusqu'à 30 °C sur une durée totale de 3 mois maximum n'affecte pas la qualité du produit. Lorsque la plaquette est ouverte, une odeur caractéristique se remarque. Ceci est normal et ne signifie pas qu'il y a un problème avec la capsule. <u>Solution buvable :</u> A conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C mais en évitant de préférence un stockage en dessous de 20 °C pendant plus d'un mois car contient des composants huileux qui ont tendance à se solidifier à basse température. Un gel peut se former au-dessous de 20 °C, mais la formation de ce gel est réversible. De petites paillottes ou un léger sédiment peuvent persister. Ceux-ci ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité du produit et l'administration au moyen de la pipette reste fiable.	<u>Capsules :</u> Respecter la date de péremption indiquée sur la boîte. <u>Solution buvable :</u> 2 mois après ouverture du flacon.	
3	Mycophénolate mofétil (Cellcept)	VILLE	1g/5ml poudre pour suspension buvable 250mg gélule 500mg comprimé	Inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Il inhibe, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. Comme la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.	En association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une greffe.	<u>Poudre pour suspension buvable, gélule, comprimé :</u> A récupérer à la pharmacie de ville habituelle /!\ Femmes susceptibles de procréer, la prescription hospitalière annuelle nécessite le recueil d'un accord de soins.	OUI	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Administration par voie orale, au cours ou en dehors des repas. <u>Suspension buvable :</u> Agiter le flacon avant chaque utilisation. Administer à l'aide de la seringue doseuse fournie. <u>Gélules et comprimés :</u> À avaler avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés ou ouvrir les gélules. En cas d'inhalation ou de contact accidentels de la poudre contenue dans les gélules ou de la suspension reconstituée avec la peau ou les muqueuses : Bien laver au savon et à l'eau. Éviter absolument tout contact avec les yeux : Dans le cas contraire, rincer les yeux à l'eau courante et consulter si besoin un ophtalmologue. Minimiser l'exposition au soleil et aux rayons UV : Porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé du fait du risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	/!\ : Ne doit pas être préparé par une femme enceinte. Se laver les mains avant toute manipulation Il est recommandé que Cellcept 1 g/5 mL poudre pour suspension buvable soit reconstitué par un pharmacien avant d'être délivré à un patient. Le port de gants jetables est recommandé pendant la reconstitution et lors du nettoyage de la surface extérieure du flacon/bouchon et de la table après reconstitution. Préparation de la suspension • Agiter le flacon fermé à plusieurs reprises afin de fluidifier la poudre. • Verser 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué. • Ajouter environ la moitié du volume total d'eau purifiée dans le flacon et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute. • Ajouter le reste de l'eau et bien agiter le flacon fermé pendant environ une minute. • Retirer le bouchon de sécurité enfant avant d'introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon. • Refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant. Ceci permettra le positionnement adéquat du bouchon adaptateur dans le flacon et assurera la sécurité du bouchon vis-à-vis des enfants. • Indiquer la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 2 mois).	<u>Poudre pour suspension buvable, gélule, comprimé :</u> Température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.	<u>Gélules et comprimés :</u> Respecter la date de péremption indiquée sur la boîte. <u>Suspension buvable :</u> 2 mois après reconstitution.	

Classe ment	DCI (Spécialité)	DISPON IBILITE	PRESENTATION	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE	INDICATIONS	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	REMBOU RSEMENT	STATUT	CONSEILS DE PRISE	PREPARATION	CONSERVATION	PEREMPTION
4	Letermovir (Prevymis)	VILLE	240 et 480mg comprimé pelliculé Gélules : préparation magistrale	Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe.	Indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs (R+) d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).	Comprimé : A récupérer à la pharmacie de ville habituelle Préparation magistrale (gélules) : Sortie d'hospitalisation avec les gélules préparées par la pharmacie Necker pour faciliter la sortie. Contacter la pharmacie de ville habituelle dès que possible pour commander la suite du traitement. (Si la pharmacie ne prépare pas elle-même, peut sous-traiter à d'autres pharmacies).	OUI	Liste I Prescription hospitalière.	Administration par voie orale, au cours ou en dehors des repas. Comprimé : doit être avalé entier et peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit pas être divisé ou croqué. Gélule : doit être ouverte afin de déverser son contenu dans un liquide, un jus, une compote, une pâte, pour permettre son administration à l'enfant. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation. Gélule : La gélule doit être ouverte, son contenu doit être déversé dans un liquide, un jus, une compote, une pâte.	Ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.	Comprimés : Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte. Préparation magistrale : Respectez la date de péremption indiquée sur le conditionnement.
5	Valaciclovir (ZelTREX)	VILLE	500mg comprimés 50mg/ml suspension buvable : préparation magistrale Gélules : préparation magistrale	Antiviral à usage systémique : Nucleosides et nucleotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus.	Traitement curatif ou prophylactique des infections à virus Herpes simplex (HSV) ou à cytomégalo virus (CMV).	Comprimés : A récupérer à la pharmacie de ville habituelle Préparations magistrales (Suspension buvable / Gélules) : Sortie d'hospitalisation avec les gélules/la suspension buvable préparés par la pharmacie Necker pour faciliter la sortie. Contacter la pharmacie de ville habituelle dès que possible pour commander la suite du traitement. (Si la pharmacie ne prépare pas elle-même, peut sous-traiter à d'autres pharmacies).	OUI	Liste I	Administration par voie orale. Suspension buvable - préparation magistrale : Agiter le flacon avant chaque utilisation. Administrer à l'aide de la seringue doseuse fournie. En cas de contact au niveau des yeux ou de la peau, rincer abondamment la zone à l'eau. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation. Suspension buvable : Agiter le flacon avant chaque utilisation. Avec la seringue fournie, prélever le volume indiqué sur l'ordonnance. Après utilisation, laver et rincer la seringue avec de l'eau sans savon, faire sécher la seringue en séparant bien les deux parties.	Comprimés : Température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Suspension buvable - préparation magistrale : La suspension buvable doit être conservée dans un endroit sec, entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière.	Comprimés : Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte. Suspension buvable - préparation magistrale : 21 jours.
6	Acide ursodésycolique (Ursafalk)	HOPITAL	Acide ursodésycolique 250 mg pour 5 ml de suspension buvable	Acide biliaire. L'acide ursodésycolique est présent en petite quantité dans la bile humaine. Après administration orale, il inhibe l'absorption du cholestérol dans l'intestin, provoquant ainsi une diminution de la sécrétion de cholestérol dans la bile et ainsi une diminution de la saturation de la bile en cholestérol.	Indiqué pour réduire l'incidence d'hyperbilirubinémie, une diminution de l'incidence de GVHD sévère, et de MVO (maladie veino-occlusive) lors de greffe de CSH. Disponible dans le cadre d'un accès compassionnel, est utilisé dans certains cas lors d'un conditionnement myéloablatif pour les patients présentant des facteurs de risque de MVO.	Suspension buvable : A récupérer à la pharmacie de l'hôpital Necker - Enfants malade, bâtiment Lavoisier, porte L3. Le patient peut récupérer le traitement dans la pharmacie d'un hôpital près de chez vous, d'abord il faut appeler à la pharmacie de l'hôpital Necker pour l'information. C'est la pharmacie Necker qui s'occupe de la transmission de dossier à la pharmacie de l'hôpital souhaité).	OUI	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament en AAC (Autorisation d'accès compassionnel) : demandes e-satum.	Administration par voie orale. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation. Bien agiter le flacon avant emploi. - Pour les enfants de petit poids, il convient d'utiliser une seringue orale, non fournie dans le flacon mais fournie par la pharmacie de l'hôpital Necker, pour prélever la dose requise d'Ursafalk. - Chez les patients de plus de 10 kg, il convient d'utiliser le gobelet doseur fourni avec URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable. (cf tables de conversions de doses VIDAL) Pour permettre de mieux secouer la suspension, le flacon n'est pas rempli à ras bord. La quantité de suspension déclarée est toutefois garantie.	Conserver à température ambiante (15-25 °C).	Après la première ouverture, la suspension buvable se conserve 4 mois.
7	Ruxolitinib (Jakavi)	VILLE	5mg, 10mg, 15mg et 20mg comprimés Gélules : préparation magistrale 2mg/ml suspension buvable : préparation magistrale	Antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases. Anti JAK.	Traitement prophylactique de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë ou chronique chez les patients qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. Myélofibrose (MF). Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV).	Comprimé : A récupérer à la pharmacie de ville habituelle Préparation magistrale (Suspension buvable/gélules) : Sortie d'hospitalisation avec les gélules/la suspension buvable préparés par la pharmacie Necker pour faciliter la sortie. Contacter la pharmacie de ville habituelle dès que possible pour commander la suite du traitement. (Si la pharmacie ne prépare pas elle-même, peut sous-traiter à d'autres pharmacies).	OUI	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	Administration par voie orale, au cours ou en dehors des repas. En cas de contact au niveau des yeux ou de la peau, rincer abondamment la zone à l'eau. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation. Suspension buvable : Avec la seringue fournie, prélever le volume indiqué sur l'ordonnance. Après utilisation, laver et rincer la seringue avec de l'eau sans savon. Faire sécher la seringue en séparant bien les deux parties.	La suspension buvable doit être conservée dans un endroit sec, à température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière.	Comprimés : Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte. Suspension buvable : Après la première ouverture, la suspension se conserve 2 mois.

Classe ment	DCI (Spécialité)	DISPONIBILITE	PRESENTATION	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE	INDICATIONS	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	REBOURSEMENT	STATUT	CONSEILS DE PRISE	PREPARATION	CONSERVATION	PEREMPTION
8	Hydrocortisone	VILLE	Hydrocortisone 10mg comprimé sécable	Glucocorticoïdes. Hormone physiologique du cortex surrénal.	Indiqué en prophylaxie post-greffe de CSH pour diminuer l'incidence des complications type GVHD.	Comprimé : Commerciale, à récupérer à la pharmacie de ville habituelle.	OUI	Liste I	La posologie prescrite étant fréquemment inférieure au dosage d'un comprimé, se référer à la formation avec les infirmières. (Cf : diluer un comprimé dans un volume de 10 mL puis à l'aide d'une seringue prélever la posologie prescrite). Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Pas de précautions particulières.	Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte.
9	Magnésium (Mag2)	VILLE	100mg comprimé 122mg solution buvable en ampoule 184mg poudre pour solution buvable en sachet	Supplément minéral.	Hypomagnésémie iatrogène	Le patient peut récupérer les comprimés, les ampoules et les sachets dans sa pharmacie habituelle.	NON	Non listé	Ce médicament peut être pris avant ou au cours des repas. La dose quotidienne est répartie de préférence en plusieurs prises. Les comprimés doivent être avalés avec un demi-verre d'eau. Le contenu des ampoules doit être dilué dans un demi-verre d'eau. Le contenu des sachets doit être dissous dans un grand verre d'eau En cas d'oubli d'une dose, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante au moment prévu. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.	Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte.
10	Ondansétron (Zophren)	VILLE	Ondansétron 4mg, 8mg comprimé, orodispersible et lyophilisat oral	Anti-émétique : Antagoniste de la sérotonine.	Nausées et vomissements iatrogènes.	Comprimé, orodispersible, lyophilisat oral : Commerciale, à récupérer à la pharmacie de ville habituelle.	OUI	Liste I	Voie orale. Le comprimé orodispersible peut être absorbé avec ou sans eau. Déchirer délicatement une extrémité du sachet pour en extraire le comprimé orodispersible.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Pas de précautions particulières.	Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte.
11	Oraciline	VILLE	1 000 000 UI comprimé sécable 1 000 000 UI/10ml suspension buvable 500 000UI/5ml suspension buvable 250 000 UI/5ml suspension buvable	Antibiotique antibactérien. Pénicillines sensibles aux bêta-lactamases.	Traitement curatif ou prophylactique des infections bactériennes.	Le patient peut récupérer les comprimés et la suspension buvable dans sa pharmacie habituelle.	OUI	Liste I	Voie orale. Le médicament peut être pris indépendamment des repas. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation. Bien agiter avant chaque emploi. Utiliser la cuillère-mesure graduée fournie avec le flacon pour mesurer la quantité de produit à administrer. Suspension buvable 1 000 000 UI/10 ml: 10 ml de suspension buvable contient 1 000 000 UI de principe actif. Suspension buvable 500 000/5 ml: 5ml de suspension buvable contient 500 000 UI de principe actif. Suspension buvable 250 000 UI/5 ml: 5ml de suspension buvable contient 250 000 UI de principe actif.	Suspension buvable: Après ouverture du flacon le médicament doit être conservé maximum 15 jours au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.	Comprimés : Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte. Suspension buvable : 15 jours après ouverture.
12	Amlodipine (Amlor)	VILLE	Amlodipine gélule 5 et 10 mg (Amlor) 1mg/ml Suspension buvable : préparation magistrale	Anti hypertenseur : inhibiteur calcique.	Anti-hypertenseur	Gélule : Commerciale, à récupérer à la pharmacie de ville habituelle. Préparation magistrale (Suspension buvable) : Sortie d'hospitalisation avec les gélules/la suspension buvable préparés par la pharmacie Necker pour faciliter la sortie. Contacter la pharmacie de ville habituelle dès que possible pour commander la suite du traitement. (Si la pharmacie ne prépare pas elle-même, peut sous-traiter à d'autres pharmacies).	OUI	Liste I	Gélule : doit être ouverte afin de verser son contenu dans un liquide ou une pâte pour permettre son administration à l'enfant Suspension buvable - préparation magistrale : Agiter le flacon avant chaque utilisation. Administrer à l'aide de la seringue doseuse fournie. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Gélules : Pas de précautions particulières. Suspension buvable - préparation magistrale : Au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.	Gélules : Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte. Suspension buvable - préparation magistrale : 90 jours

Classe ment	DCI (Spécialité)	DISPON IBILITE	PRESENTATION	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE	INDICATIONS	RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS	REMBOU RSEMENT	STATUT	CONSEILS DE PRISE	PREPARATION	CONSERVATION	PEREMPTION
13	Prednisolone (Solupred)	VILLE	5mg comprimé 20mg comprimé	Anti-inflammatoire stéroïdien. Gluco corticoïdes.	Traitement ou prophylaxie du rejet de greffe. Traitement ou prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte.	Le patient peut récupérer les comprimés dans sa pharmacie habituelle.	OUI	Liste I	Voie orale. Equivalence anti-inflammatoire (équivalence) pour 5 mg de prednisone : 5 mg de prednisolone. Si la dose calculée en fonction du poids est inférieure à 5 mg par jour, il existe un dosage plus approprié. Le comprimé orodispersible est un comprimé qui se délite rapidement dans la bouche grâce à la salive. Mettre le comprimé orodispersible dans la bouche, laisser fondre, avaler et boire un verre d'eau. Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé pourra être délité au préalable dans un peu d'eau, puis avalé. Ne pas croquer le comprimé pour éviter le risque d'amertume. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Température ne dépassant pas 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.	Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte.
14	Acide ursodésoxycholique (Ursolvan)	VILLE	Acide ursodésoxycholique 200mg gélule	Acide biliaire. L'acide ursodésoxycholique est présent en petite quantité dans la bile humaine. Après administration orale, il inhibe l'absorption du cholestérol dans l'intestin, provoquant ainsi une diminution de la sécrétion de cholestérol dans la bile et ainsi une diminution de la saturation de la bile en cholestérol.	Indiqué pour réduire l'incidence d'hyperbilirubinémie, une diminution de l'incidence de GVHD sévère, et de MVO (maladie veino-occlusive) lors de greffe de CSH. Disponible dans le cadre d'un accès compassionnel, est utilisé dans certains cas lors d'un conditionnement myéloablatif pour les patients présentant des facteurs de risque de MVO.	<u>Gélule</u> : Commerciale, à récupérer à la pharmacie de ville habituelle.	OUI	Liste I	<u>Gélule</u> : doit être ouverte afin de verser son contenu dans un liquide ou une pâte pour permettre son administration à l'enfant. Les médicaments non utilisés, sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine.	Se laver les mains avant toute manipulation.	Ce médicament est à conserver à une température inférieure à 25°C.	Respectez la date de péremption indiquée sur la boîte.

Annexe 5 : QR-code d'accès à l'application Pharm'UIH



BIBLIOGRAPHIE

1. Santé et accès aux soins. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. 2021 [cité 16 oct 2024]. Stratégie de transformation du système de santé. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/systeme-de-sante/strategie-de-transformation-du-systeme-de-sante/>
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 sept 2024]. IPAQSS 2014 : expérimentation du recueil de l'indicateur « qualité du document de sortie ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1762120/fr/ipaqss-2014-experimentation-du-recueil-de-l-indicateur-qualite-du-document-de-sortie
3. Allogreffe-socle-Leclerc-Brissot.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.aihemato.com/AIH/documents/Phase%20socle/Allogreffe-socle-Leclerc-Brissot.pdf>
4. Types de cellules souches et leurs applications | Eurostemcell [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/types-de-cellules-souches-et-leurs-applications>
5. Cara G. Les cellules souches hématopoïétiques se déforment pour se différencier [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-cellules-souches-hematopoietiques-se-deforment-pour-se-differencier/44075/>
6. Martin P. Greffe de cellules souches hématopoïétiques et prévention de la maladie du greffon contre l'hôte. Actual Pharm Hosp. nov 2009;5(20):15.
7. Farge D, Pugnet G, Allez M, Castilla-Llorente C, Chatelus E, Cintas P, et al. French protocol for the diagnosis and management of hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. Rev Med Interne. févr 2024;45(2):79-99.
8. Masson E. EM-Consulte. [cité 1 oct 2024]. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
9. Kv R. Histocompatibility and bone marrow transplantation (BMT). Folia Haematol Leipz Ger 1928 [Internet]. 1989 [cité 16 oct 2024];116(3-4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2480287/>
10. Stocker N. Reconstitution immunitaire après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques haploidentiques [Internet] [phdthesis]. Sorbonne Université; 2021 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03432466>
11. Delbos F, Le Bourgeois A. La greffe de cellules souches hématopoïétiques Haplo-identique. Transfus Clin Biol. 1 sept 2019;26(3, Supplement):S6.
12. Kenyon M, Babic A, éditeurs. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-23394-4>
13. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>
14. Armson BA, Allan DS, Casper RF. Umbilical Cord Blood: Counselling, Collection, and Banking. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. sept 2015;37(9):832-44.
15. Richard T, Maziarz SSS. Blood and Marrow Transplant Handbook. Springer; 2021.
16. Cowan MJ, Neven B, Cavazanna-Calvo M, Fischer A, Puck J. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency diseases. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. janv 2008;14(1 Suppl 1):73-5.
17. Qu'est-ce qu'un DIP ? – Iris [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <https://associationiris.org/dip/cest-quoi-un-dip/>
18. Immunologie pdf.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://biologiepathologie.chu-lille.fr/enseignement/Immunologie%20IFI%20pdf.pdf>
19. Suarez F, Cheminant M. Déficit immunitaire - Item 185. Rev Prat [Internet]. 2017;67. Disponible

- sur: https://www.ceredih.fr/uploads/ref185_suarez.pdf
20. DGS-DIP.pdf [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.tousalecole.fr/sites/default/files/medias/integrascoll/documents/DGS-DIP.pdf>
 21. Zoubeidi H, Baili L, Rachdi I, Daoud F, Aydi Z, Kochbati S, et al. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à une primo-infection à cytomégalovirus chez une patiente immunocompétente : une nouvelle observation. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2015;36:A119.
 22. Évoquer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/hematologie/evoquer-et-diagnostiquer-un-deficit-immunitaire-hereditaire>
 23. ResearchGate [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Figure 5: Structure d'une molécule d'hémoglobine (18). Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-dune-molecule-dhemoglobine-18_fig4_340390002
 24. Couque N. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *Feuill DeBiologie*. 2013;
 25. Article_sur_BetaThalassemie_cle0ebe1d.pdf [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/Article_sur_BetaThalassemie_cle0ebe1d.pdf
 26. Schéma de la drépanocytose. 2022.
 27. Institut Pasteur [Internet]. 2019 [cité 1 oct 2024]. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : des travaux mettent en évidence les modifications majeures du métabolome humain au cours de la réaction du greffon contre l'hôte. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/allogreffe-cellules-souches-hematopoiétiques-travaux-mettent-evidence-modifications-majeures-du>
 28. BetaThalassemie_FR_fr_HAN_ORPHA848.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/fr/BetaThalassemie_FR_fr_HAN_ORPHA848.pdf
 29. Urgences_Thalassemie_FR_fr_EMG_ORPHA848.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/Urgences_Thalassemie_FR_fr_EMG_ORPHA848.pdf
 30. AlphaThalassemie-FRfrPub50v01.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/AlphaThalassemie-FRfrPub50v01.pdf>
 31. Alpha-thalassémie [Internet]. MCGRE - Filière de santé maladies rares. 2019 [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/alpha-thalassemie-maladies-rares-anemie-sang-hemato-drepanocytose-invisible-handicap/>
 32. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, Fumagalli F, Pellegrin MD, Silvani P, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*. 17 nov 2021;385(21):1929-40.
 33. Adrénoleucodystrophie liée à l'X : pathologie, physiopathologie, tests diagnostiques, dépistage néonatal et thérapies - PMC [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041623/>
 34. Maladies héréditaires du métabolisme [Internet]. Site internet maladies rares de l'hôpital Necker. [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://maladiesrares-necker.aphp.fr/mamea/>
 35. Sok-Fedele P, Galambrun C, Bourgues F, Naudet F, Gandemer V, Michel G. Greffes non apparentées de sang placentaire dans les maladies métaboliques. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique*. 1 juin 2013;1(1):32-40.
 36. Masson E. EM-Consulte. [cité 25 juill 2024]. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en 2012 : pour qui ? Comment ? Dans quelles conditions ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/796177/lallogreffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-e>
 37. HPN France - Aplasie Médullaire [Internet]. [cité 25 juill 2024]. L'aplasie Médullaire. Disponible sur: <https://hpnfrance.com/laplasie-medullaire/>
 38. Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques [Internet]. MaRIH. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://marih.fr/pathologies/aplasies-medullaires-acquises-et-constitutionnelles/>
 39. ANSM [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Dossier thématique - Médicaments en pédiatrie (enfants

- et adole. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents>
40. Dalens B. Particularités physiologiques de l'enfant.
 41. Choonara I, Sammons H. Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child*. déc 2014;99(12):1143-6.
 42. Nahata MC. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. *Ann Pharmacother*. févr 1999;33(2):247-9.
 43. Scientific guidelines: paediatrics | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/scientific-guidelines-paediatrics>
 44. ANSM [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Dossier thématique - Formes de médicaments utilisés chez l'enfa. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/formes-de-medicaments-utilises-chez-lenfant-et-ladolescent>
 45. Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland CP. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg⁻¹) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth J Can Anesth*. nov 1995;42(11):982-6.
 46. conference-6-infection-complexe-dr-vuotto.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-janvier-2019/lundi-28.01-2019/conference-6-infection-complexe-dr-vuotto.pdf>
 47. Colombier MAB. Bactériémies chez l'allogreffé de moelle sous corticoïdes: intérêt des hémocultures systématiques.
 48. Riches M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 1 oct 2009;15:1143-238.
 49. prevymis-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_fr.pdf
 50. 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)*. 1 janv 2020;107(1, Supplément):S1-6.
 51. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):S181-7.
 52. Lewalle P, Pochon C, Michallet M, Turlure P, Brissot E, Paillard C, et al. Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):S23-34.
 53. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2010;50(8):1091-100.
 54. Dufresne P. Identification des champignons d'importance médicale.
 55. Inserm [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Transplantation d'organes / Greffe · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/transplantation-organes-greffe/>
 56. Inserm [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Maladie du greffon contre l'hôte : un effet protecteur des cellules MAIT · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/maladie-du-greffon-contre-lhote-un-effet-protecteur-des-cellules-mait/>
 57. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, éditeurs. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem*

- Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>
58. BARZIN A, GEURTEN C, WILLEMS E, BARON F, BEGUIN Y, SERVAIS S. Maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Rev Med Liege*. 2022;77(5-6):345-53.
 59. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC. *Pathol Biol*. août 2014;62(4):197-203.
 60. Baccelli F, Gottardi F, Muratore E, Leardini D, Grasso AG, Gori D, et al. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. juin 2024;59(6):765-76.
 61. Put-ursofalk-250-mg5-ml-suspension-buvable.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/09/put-ursofalk-250-mg5-ml-suspension-buvable.pdf>
 62. Résumé des caractéristiques du produit - CHOLURSO 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61923340&typedoc=R>
 63. Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sogni P. Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):626-31.
 64. Cancer CCS/Société canadienne du cancer. [cité 22 sept 2024]. Effets secondaires de la greffe de cellules souches. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/stem-cell-transplant/side-effects-of-stem-cell-transplant>
 65. Tsirigotis PD, Resnick IB, Avni B, Grisariu S, Stepensky P, Or R, et al. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. nov 2014;49(11):1389-92.
 66. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. nov 2013;163(4):444-57.
 67. Detrait M, De Berranger E, Dulery R, Ménard AL, Thépot S, Toprak SK, et al. Complications hépatobiliaires dans le contexte de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. janv 2020;107(1):S18-27.
 68. Snyder M, Shillingburg A, Newton M, Hamadani M, Kanate AS, Craig M, et al. Impact of intravenous magnesium infusion rate during ambulatory replacements on serum magnesium concentrations after allogeneic stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 1 oct 2016;24(10):4237-40.
 69. Angenendt L, Hilgefort I, Mikesch JH, Schlüter B, Berdel WE, Lenz G, et al. Magnesium levels and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 1 juill 2021;100(7):1871-8.
 70. Delaunay L. GePI Conseil. 2023 [cité 21 août 2024]. Zoom sur le circuit du médicament. Disponible sur: <https://www.gepi-conseil.com/securiser-circuit-medicament/>
 71. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 22 juin 2024]. Le circuit de distribution du médicament en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
 72. Article L5125-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886701
 73. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 24 janv 2024]. Le circuit de distribution du médicament en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
 74. Article L5126-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible

- sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042536639
75. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 2 oct 2024]. Médicaments rétrocédés - rétrocession. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>
 76. Médicaments à statuts particuliers - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/medicaments/statuts-particuliers/>
 77. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-19
 78. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 juill 2024]. Préparations magistrales, officinales et hospitalières. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres>
 79. Lemaréchal G. Valorisation des coûts de production des préparations magistrales à l'officine et réflexion sur les méthodes de tarification.
 80. Bonnes Pratiques de Préparation 2023.
 81. Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
 82. Médicaments en Accès dérogatoire aux médicaments - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/contrats-et-financement/financement-des-produits-de-sante/medicaments-en-acces-precoc/>
 83. ANSM [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Demande d'autorisation d'accès précoce. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-dacces-precoc>
 84. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
 85. Authentification - Portail Pro Santé Connect [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://wallet.esw.esante.gouv.fr/auth/?scope=openid%20profile%20openid%20scope_all&response_type=code&redirect_uri=https:%2F%2Ficsaturne.ansm.sante.fr%2Foauth2callback&state=xsB4Q0wTfhoTAD1R84qEREk4nK4Wyf7LaeN74fO0cayoygMe22gpqqvtmPjJcSrs&nonce=1727886234384&client_id=ansm-esaturne
 86. VIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2024]. Prescription et délivrance des médicaments : médicaments en accès précoce ou compassionnel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-medicaments-en-acces-precoc-ou-compassionnel-id15912.html>
 87. ANSM [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Accès compassionnel. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>
 88. Amélioration de la pertinence des parcours des soins et de la coordination ville-hôpital [Internet]. 2023 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/amelioration-de-la-pertinence-des-parcours-des-soins-et-de-la-coordination-ville-hopital>
 89. À propos du Centre Médical Montefiore - Centre Médical Montefiore - Histoire et jalons [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.montefiore.org/about-history-and-milestones>
 90. Plan d'actions pluriannuel régional d'amélioration de la pertinence des soins (PAPRAPs) 2016 – 2019 [Internet]. 2019 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/plan-dactions-pluriannuel-regional-damelioration-de-la-pertinence-des-soins-paprap-2016-2019>
 91. Notre histoire | Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/notre-histoire>
 92. Renforcer le lien ville-hôpital : rapport de la Fédération Hospitalière de France - Fédération de

- l'exercice coordonné pluriprofessionnel en Hauts-de-France [Internet]. 2018 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.femas-hdf.fr/renforcer-le-lien-ville-hopital/>
93. Cittée J, Sauteron B, Brossier S, Ferrat E, Attali C, Chouaïd C, et al. Trajectoires de soins des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive : points de vue des acteurs hospitaliers. *Santé Publique*. 2015;S1(HS):177-87.
 94. Ibrahim AM, Dimick JB. A Decade Later, Lessons Learned From the Hospital Readmissions Reduction Program. *JAMA Netw Open*. 31 mai 2019;2(5):e194594.
 95. Damery S, Flanagan S, Combes G. Does integrated care reduce hospital activity for patients with chronic diseases? An umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open*. 1 nov 2016;6(11):e011952.
 96. Optimisation du lien Ville-Hôpital sur le territoire ploërmelais : étude avant-après du taux de réhospitalisations des patients de plus de 75 ans suite à l'introduction de moyens de communication entre médecine de ville et médecine hospitalière [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: <https://syntheses.univ-rennes1.fr/search-theses/notice.html?id=rennes1-ori-wf-1-18063>
 97. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Idoate A, Ortega A. Evidence of clinical and economic impact of pharmacist interventions related to antimicrobials in the hospital setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mai 2018;37(5):799-822.
 98. Vezinhet M. Coordination des soins ville-hôpital en oncologie : une étude qualitative auprès de médecins généralistes et d'oncologues pour déterminer des pistes d'amélioration. 7 avr 2023;78.
 99. Article L5126-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630261
 100. Article R5126-36 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597728
 101. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.
 102. Décret n° 2017-883 du 9 mai 2017 modifiant les conditions d'exercice et de remplacement au sein des pharmacies à usage intérieur et les modalités d'organisation du développement professionnel continu des professions de santé - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034634167>
 103. Béguerie A. Conciliation médicamenteuse et dossier pharmaceutique : rôle du pharmacien d'officine dans l'optimisation des traitements aux points de transition. 22 déc 2014;107.
 104. Article L5125-33 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042655996
 105. Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison. 2016-995 juill 20, 2016.
 106. La lettre de liaison ville-hôpital [Internet]. 2018 [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/la-lettre-de-liaison-ville-hopital>
 107. Santé M. Les relations ville – hôpital : un frein dans la coordination des soins * Meredith Santé [Internet]. Meredith Santé. 2021 [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.meredithsante.com/2021/02/12/les-relations-ville-hopital-un-frein-dans-la-coordination-des-soins/>
 108. Odoxa [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Baromètre 360 santé : le numérique permettra-t-il de redresser une satisfaction en recul ? Disponible sur: <https://www.odoxa.fr/sondage/barometre-360-sante-numerique-permettra-t-de-redresser-satisfaction-recul/>
 109. Gloriot S. Communication ville-hôpital : attentes des médecins généralistes du secteur du Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2017 [cité 6 oct 2024]. p. Non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932256>
 110. Aouizerat N. La coordination ville-hôpital : parcours de soins d'un patient atteint d'un cancer. Évaluer l'intérêt d'une fiche d'informations à l'attention des patients suivis pour un cancer métastatique. 31 mars 2021;79.
 111. medecins-sante-connectee.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur:

- <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/edition/lu5yh9/medecins-sante-connectee.pdf>
112. La e-santé, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. 2024 [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/la-e-sante-quest-ce-que-cest>
 113. Qu'est-ce que Mon espace santé (dossier médical partagé) ? [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F36151>
 114. Télésanté, la santé à distance [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/telesante>
 115. Goerlinger L. Évaluation d'applications mobiles en santé par les médecins et les patients dans le cadre du projet ApiApps. 24 mars 2022;60.
 116. ACCUEIL - Moovcare® vous alerte dès les premiers signes de troubles afin que vous puissiez intervenir plus tôt. [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.moovcare.com/fr/>
 117. TLMFMC. Diabeo [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.tlmfmc.com/application/diabeo.html>,940
 118. MyFitnessPal | MyFitnessPal [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.myfitnesspal.com/fr>
 119. MedisafeApp [Internet]. [cité 1 août 2024]. Home. Disponible sur: <https://medisafeapp.com/>
 120. Flo.health - N° 1 des applications mobiles dédiés à la santé des femmes [Internet]. [cité 1 août 2024]. Calendrier des règles, de l'ovulation et suivi de la grossesse. Disponible sur: <https://flo.health/fr>
 121. À propos de Clue [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://helloclue.com/fr/a-propos-de-clue>
 122. Gutiérrez-Ibarluzea I, Chiumente M, Dauben HP. The Life Cycle of Health Technologies. Challenges and Ways Forward. Front Pharmacol [Internet]. 24 janv 2017 [cité 22 sept 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00014/full>
 123. Couvé E. Étape préliminaire à la mise en place d'une expertise pharmaceutique dans un service de soins pour les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques : état des lieux des besoins et difficultés rencontrés par les patients et leurs aidants. [Poitiers]: Université de Poitiers; 2023.
 124. Marie L. Relation Hôpital-Ville : satisfaction et attentes des médecins généralistes envers le Pôle de gériatrie du Centre Hospitalier de Pau. 25 avr 2018;112.
 125. Lemaire N. Évaluation qualitative de la relation ville-hôpital du point de vue des généralistes : données explicatives et ressenti face aux difficultés de communication. 14 mars 2016;68.
 126. Vaillant SA. Relations entre médecins généralistes et petits hôpitaux: l'exemple du Centre Hospitalier de Clermont de l'Oise.
 127. Philippe L. Étude de la qualité des ordonnances de sortie d'hospitalisation du CHU de Rouen : améliorer la prise en charge des patients et la continuité de leurs soins en ville. 4 juill 2016;108.
 128. Glide | No Code App Builder | No Code Application Development | Power Your Apps with AI [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.glideapps.com/>
 129. Fayard C. Utilisation, monitoring et management des effets indésirables du busulfan dans les conditionnements de greffe en immuno-hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker. [Paris]: Paris Descartes; 2020.
 130. Gold JM, Chadwick W, Gustafson M, Valenzuela Riveros LF, Mello A, Nasr A. Parent Perceptions and Experiences Regarding Medication Education at Time of Hospital Discharge for Children With Medical Complexity. Hosp Pediatr. 1 août 2020;10(8):00.
 131. Katz DT, Torres NS, Chatani B, Gonzalez IA, Chandar J, Miloh T, et al. Care of Pediatric Solid Organ Transplant Recipients: An Overview for Primary Care Providers. Pediatrics. 1 déc 2020;146(6):e20200696.
 132. Kaestli L. Evaluation de la qualité rédactionnelle des ordonnances de sortie des urgences pédiatriques: comparaison entre deux hôpitaux universitaires.
 133. Grandchamp S, Blanc AL, Roussel M, Tagan D, Sautebin A, Dobrinas-Bonazzi M, et al.

- Pharmaceutical Interventions on Hospital Discharge Prescriptions: Prospective Observational Study Highlighting Challenges for Community Pharmacists. *Drugs - Real World Outcomes*. 1 juin 2022;9(2):253-61.
134. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. déc 2013;4(6):366-78.
 135. Lajoinie A. Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2017 [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01643692>
 136. Inserm [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Toujours trop de médicaments prescrits aux enfants hors AMM · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/toujours-trop-medicaments-prescrits-enfants-hors-amm/>
 137. Toulisse C. Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité. [Limoges]: Université de Limoges; 2015.
 138. Formulation and Characterization of Ursodeoxycholic Acid Nanosuspension Based on Bottom-Up Technology and Box–Behnken Design Optimization [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/8/2037>
 139. Fernández-Llamazares CM, Calleja-Hernandez MA, Manrique-Rodriguez S, Pérez-Sanz C, Duran-García E, Sanjurjo-Saez M. Impact of clinical pharmacist interventions in reducing paediatric prescribing errors. *Arch Dis Child*. juin 2012;97(6):564-8.
 140. Ente C, Ukpe M. Standard Operating Procedure. In: Ente C, Ukpe M, éditeurs. *Essentials for Quality and Safety Improvement in Health Care : A Resource for Developing Countries* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 27 sept 2024]. p. 23-37. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-92482-9_2
 141. L Gleeson L, O'Brien GL, O'Mahony D, Byrne S. Interprofessional communication in the hospital setting : a systematic review of the qualitative literature. *J Interprof Care*. 2023;37(2):203-13.
 142. O'Donovan R, McAuliffe E. A systematic review exploring the content and outcomes of interventions to improve psychological safety, speaking up and voice behaviour. *BMC Health Serv Res*. 10 févr 2020;20(1):101.
 143. Becker C, Zumbrunn S, Beck K, Vincent A, Loretz N, Müller J, et al. Interventions to Improve Communication at Hospital Discharge and Rates of Readmission: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 27 août 2021;4(8):e2119346.
 144. Zaij S, Pereira Maia K, Leguelinel-Blache G, Roux-Marson C, Kinowski JM, Richard H. Intervention of pharmacist included in multidisciplinary team to reduce adverse drug event: a qualitative systematic review. *BMC Health Serv Res*. 30 août 2023;23(1):927.
 145. Aouati SK, Allache A, Guettaf A, Guettaf S, Laouamen Y. SFP PC-26 - Utilisation des médicaments hors AMM en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):916.
 146. Mise en œuvre de nouvelles technologies dans le domaine de la santé : 3 défis | USC Online | USC EMHA Online [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://healthadministrationdegree.usc.edu/blog/3-challenges-of-technology-implementation-in-healthcare>

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22114421

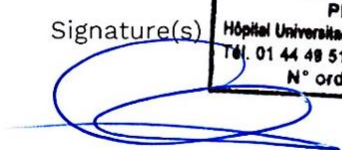
N° Thèse : 83

Nom et Prénom : Lardeux Louise

Sujet : Retour à domicile des patients pédiatriques en post-greffe de cellules souches
hématopoïétiques : optimisation du circuit d'approvisionnement des médicaments a statut
particulier

Tours, le : 8 novembre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse : Camille Cotteret

Signature(s)  

Camille COTTERET
Pharmacien
Hôpital Universitaire Necker - Enfants Malades
Tél. 01 44 49 51 83 - Fax 01 44 49 52 00
N° ordre 164513 H

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée LARDEUX Louise, née le 6 août 1998 à Angers,

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 : 22114421

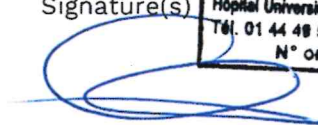
N° Thèse : 83

Nom et Prénom : Lardeux Louise

Sujet : Retour à domicile des patients pédiatriques en post-greffe de cellules souches
hématopoïétiques : optimisation du circuit d'approvisionnement des médicaments a statut
particulier

Tours, le : 8 novembre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse : Camille Cotteret

Signature(s)  

**Vu et Transmis :
Le Doyen**


Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

LARDEUX Louise
Retour à domicile des patients pédiatriques en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques : optimisation du circuit d'approvisionnement des médicaments a statut particulier
INTRODUCTION Pour certaines pathologies génétiques non malignes en pédiatrie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue souvent l'unique option curative. Dans ce cadre, une partie des prescriptions pédiatriques est réalisée hors Autorisation de Mise sur le Marché sans disponibilité d'une forme galénique adaptée. Le recours aux préparations magistrales et à des traitements à statut particulier est donc nécessaire. Cependant, au moment clé du retour à domicile, cela peut devenir une source d'angoisse pour les aidants. Les familles sont confrontées à des problématiques telles que la disponibilité des traitements en ville ainsi qu'à leurs spécificités galéniques et administratives. L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des prescriptions de sortie pour les patients greffés de CSH pédiatriques, de proposer une relecture systématique des ordonnances de sortie ainsi qu'un entretien téléphonique avec le pharmacien d'officine et enfin de créer un outil d'aide à la prescription. MATERIEL ET METHODE Une analyse des prescriptions de sortie d'hospitalisation des patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH du 1^{er} janvier 2022 au 30 juin 2023 est réalisée pour identifier les médicaments les plus prescrits. Une relecture des ordonnances de sortie par un pharmacien ou un interne en pharmacie de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) est systématiquement proposée aux prescripteurs. Un guide d'entretien téléphonique avec la pharmacie d'officine comportant six items est créé. Une application mobile est choisie comme outil d'aide à la prescription. RESULTATS Cinquante-sept prescriptions de sortie d'hospitalisation ont été analysées. Quatorze médicaments ont été identifiés comme très régulièrement prescrits. Sept ordonnances ont été relues par les pharmaciens de la PUI, soit cent pour cent des prescriptions de sortie pour cette période. Sept pharmacies d'officine ont été contactées et des informations au sujet du circuit et de la forme galénique des traitements ont été transmises. La notion de sous-traitance a été évoquée lorsque les pharmacies exprimaient leurs difficultés face à la réalisation des préparations magistrales. Une application mobile en version bêta avec des données sur les quatorze principaux médicaments prescrits dans le cadre d'une greffe de CSH pédiatrique a été créée et est désormais disponible pour les internes du service d'immuno-hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker. DISCUSSION – CONCLUSION Ce travail a permis la mise en place de plusieurs actions pour fluidifier l'approvisionnement des traitements lors du retour à domicile des patients pédiatriques en post-greffe de CSH. Les échanges téléphoniques avec les pharmacies d'officine ainsi que la relecture systématique de l'ordonnance de sortie ont permis de lever les ambiguïtés garantissant ainsi une meilleure prise en charge des patients. Ce projet met en lumière l'importance du lien ville-hôpital avec une coordination efficace entre les structures de soins de ville et les établissements hospitaliers. La création d'une application mobile à destination des équipes médicales et soignantes a également permis la mise à disposition d'informations pratiques sur la disponibilité des traitements pour orienter les patients et leurs familles. Mots clefs : greffe, cellules souches hématopoïétiques, lien ville-hôpital, technologies en santé. JURY <u>Président</u> Professeur ANTIER Daniel, PUPH, CHRU Tours <u>Membres</u> Docteur COTTERET Camille, Praticien Hospitalier, Hôpital Necker – Enfants malades Docteur FOUCAULT Amélie, Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier, CHRU Tours Docteur HARDOUIN Alexis, Pharmacien titulaire, Angers Docteur PERROUX Charlène, Assistant Hospitalier, CHRU Tours Le 8 novembre 2024, à l'Université de Tours, UFR Pharmacie