

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2022

Par

Stéphanie BONNET

Née le 18 juin 1992 à Limoges

ETUDE PILOTE DE L'ADHESION MEDICAMENTEUSE ET DE SA PERSISTANCE DANS LE TEMPS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AU CHU DE LIMOGES.

Thèse dirigée par Docteur Jérémy JOST

Examineurs :

Président : M. le Professeur Nicolas PICARD

PU-PH, Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges

Directeur : M. le Docteur Jérémy JOST

MCU-PH, Pharmacie Clinique, CHU de Limoges

Jury : M. le Docteur Pascal TURLURE

PH, Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

Jury : Mme le Docteur Julie ABRAHAM

PH, Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

Membre extérieur du jury : M. le Professeur Philippe CESTAC

PU-PH, Pharmacie Clinique, CHU de Toulouse



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2022

Par Stéphanie BONNET

Né(e) le 18 juin 1992 à Limoges

ETUDE PILOTE DE L'ADHESION MEDICAMENTEUSE ET DE SA PERSISTANCE DANS LE TEMPS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AU CHU DE LIMOGES.

Thèse dirigée par Docteur Jérémie JOST

Examineurs :

Président : M. le Professeur Nicolas PICARD

PU-PH, Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges

Directeur : M. le Docteur Jérémie JOST

MCU-PH, Pharmacie Clinique, CHU de Limoges

Jury : M. le Docteur Pascal TURLURE

PH, Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

Jury : Mme le Docteur Julie ABRAHAM

PH, Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

Membre extérieur du jury : M. le Professeur Philippe CESTAC

PU-PH, Pharmacie Clinique, CHU de Toulouse



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A mon jury :

Au Pr Nicolas PICARD, président de ce jury

Je tiens tout particulièrement à remercier le Pr Nicolas PICARD pour avoir accepté de présider ce jury et pour l'intérêt porté à ce projet. Vous m'avez accompagné tout au long de mon cursus de pharmacie et j'ai pu découvrir grâce à vous la pharmacogénétique lors du stage de travaux encadrés de 5^{ème} année. J'ai non seulement découvert mais j'ai surtout aimé cette discipline. Je tiens à vous présenter ma gratitude car vous m'avez permis de valoriser mon implication au quotidien dans ce stage en réalisant un abstract et également un article. Je tenais à vous remercier sincèrement pour cette confiance que vous m'avez accordée. J'ai apprécié toute nos collaborations, chacune d'entre elles m'ayant permis de m'enrichir professionnellement. J'espère que d'autres projets pourront nous permettre de collaborer ensemble à nouveau. Votre soutien et vos conseils précieux m'ont permis de m'orienter dans mon parcours de pharmacien lorsque j'étais perdue.

A mon directeur de thèse, le Dr Jérémie JOST,

Je vais essayer de faire court car j'ai énormément de reconnaissance et de gratitude envers toi. Je ne sais pas par où commencer ! Alors commençons du début ! Merci pour ton écoute dans mes moments de doute (on sait tous les deux qu'il y en a eu beaucoup 😊) et de m'avoir permis de réaliser l'ensemble des stages que je souhaitais faire pour mon cursus. Merci de m'avoir orientée vers l'hématologie et de m'avoir permis d'y passer 3 semestres ! J'ai eu un coup de cœur pour la pharmacie clinique et ce service d'hématologie. Tu m'as transmis ta passion pour ce domaine et je tiens à te remercier très sincèrement pour ta confiance et pour ton aide dans l'ensemble de mes projets car j'ai pu m'épanouir dans mes stages de clinique. Un immense MERCI pour avoir partagé avec moi ton expérience, de m'avoir formée, pour ton soutien et tes précieux conseils. Merci d'avoir été présent dans les moments difficiles que j'ai pu rencontrer. Tu as été une épaule sur qui j'ai pu compter, tu m'as toujours forcée à donner le meilleur de moi-même et à ne rien lâcher ! Tu es également quelqu'un qui s'intéresse aux autres et qui sait faire preuve de bienveillance. Je tiens tout particulièrement à te remercier de m'avoir supportée depuis plusieurs semestres et surtout dans mes moments de stress (j'espère que je ne t'en ai pas fait trop voir de toutes les couleurs). Je sais que je ne suis pas toujours facile et tes notes humoristiques ont réussi à me détendre. Tu m'avais donné un objectif pour la fin de mon internat : prendre confiance en moi. Eh bien j'attends ton verdict ! Et je continue de travailler dessus... Je te suis extrêmement reconnaissante de me permettre de réaliser un vœu qui m'est cher : rester à Limoges, ma ville natale et entourée des gens que j'aime et qui sont chers à mon cœur. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi Jérémie et tout ce que tu as su m'apporter. J'ai apprécié travailler avec toi.

Au Dr Pascal TURLURE,

Un immense merci pour m'avoir permis de réaliser ma thèse sur ce sujet qui me passionne tant. Vous nous avez suivi (Jérémy et moi) dès l'ébauche de ce projet et vous avez toujours montré de l'intérêt pour cette étude ce qui a été très motivant pour moi et m'a donné envie de me dépasser. J'ai apprécié nos échanges concernant les problématiques rencontrées et les suggestions d'axes d'amélioration. Je me suis sentie soutenu, et je vous remercie pour votre accompagnement. J'espère que le résultat vous plaira ! Je tenais à vous remercier très sincèrement de m'avoir appris tant de choses, d'avoir partagé votre expertise et votre savoir sur la prise en charge des patients allogreffés avec moi. Je tiens également à vous dire merci pour la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard dès le début et pour votre disponibilité. J'ai adoré travailler avec vous.

Au Dr Julie ABRAHAM,

Merci Julie d'avoir accepté de participer à ce projet afin que je puisse poursuivre ce travail. J'ai apprécié notre collaboration et nos échanges tout au long de mon parcours au sein du service d'hématologie. Merci pour ta disponibilité et tes conseils. Je tenais à souligner et à te remercier de proposer divers projets aux internes de pharmacie comme le lymphome tour ou la soirée lymphome. Tu permets au pharmacien de s'intégrer dans le service et de faire découvrir ce qu'est la pharmacie clinique aux patients.

Au Pr Philippe CESTAC,

Je tiens à vous dire merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Votre expérience dans le domaine de la pharmacie clinique est impressionnante et il me tenait à cœur de pouvoir bénéficier de votre expertise sur ce sujet. J'espère que ce travail vous aura plu.

Au service d'hématologie et de thérapie cellulaire du CHU de Limoges :

A Laure et Carole,

Les filles j'ai adoré travailler avec vous deux !!! Vous êtes passionnées par ce que vous faites et rien que pour ça merci ! Vous savez motiver les gens autour de vous et votre bonne humeur fait chaud au cœur. Vous m'avez appris tant de choses et souvent aidé pour ma thèse, je vous en suis très reconnaissante ! Je garde de supers souvenirs de notre collaboration et j'espère que cela va durer encore plusieurs années !!! Ne changez pas et merci pour votre bienveillance, votre soutien sans faille, votre confiance en moi et pour l'ensemble de vos conseils ! Je suis contente d'avoir eu l'opportunité de vous rencontrer et d'apprendre à vous découvrir car vous êtes super toutes les deux et vous êtes de très belles personnes.

A Diane et Pierre,

Merci à vous deux de nous avoir soutenus dans le projet des consultations pharmaceutiques pour les thérapies orales. Vous êtes un maillon indispensable et sans vous le projet n'aurait pas été possible. J'ai vraiment adoré travailler avec vous. Votre motivation, vos conseils, votre professionnalisme et votre compréhension ont été un moteur pour moi dans les moments difficiles. Merci pour tout.

A Isabelle et Sabrina,

Que de gratitude envers vous deux !!! Vous avez toujours été présentes quand j'ai eu besoin d'aide et surtout à chaque fois que je venais récupérer les petits plans de prise pour les patients, j'ai toujours eu le droit à un super accueil !!! Isabelle, un immense merci car tu m'accompagnes depuis le début sur les allogreffes et les consultations de thérapies orales. Je suis contente de vous avoir rencontré toutes les deux et j'ai vraiment adoré travailler avec vous.

A Joanna,

Joanna, merci beaucoup pour ton soutien dans la collaboration entre nos deux services. Tu m'as apporté ton aide afin de faire avancer les choses et de tirer le meilleur de nos deux services. Tu m'as été d'une véritable aide au quotidien. Merci pour ta compréhension, ton investissement et tes idées. J'ai apprécié travailler avec toi de par ton sérieux et ton professionnalisme.

A Liliane,

Liliane, vous êtes une belle rencontre pour moi. Je tiens à vous remercier de m'avoir fait confiance et de l'aide que vous m'avez apporté au cours de ces 1 an et demi passés au sein du service d'hématologie. J'ai adoré travailler avec vous, notre collaboration m'a beaucoup apportée. Un immense merci pour votre soutien, votre accompagnement, et l'énergie que vous avez mis dans le développement des consultations pharmaceutiques pour les patients sous thérapies orales. Vous avez toujours été d'une bienveillance absolue envers moi et je vous en remercie. Je n'ai pas de mot pour décrire la reconnaissance et la gratitude que j'ai envers vous

pour m'avoir écoutée, soutenue, apaisée et conseillée dans les moments difficiles que j'ai pu traverser au cours de ce dernier semestre. Merci indéfiniment Liliane.

A Natacha,

J'ai adoré travailler avec toi Natacha ! Ta gentillesse et ton accueil chaleureux m'ont permis de m'intégrer rapidement dans le service d'HDJ. Tu m'as toujours considéré comme étant un membre à part entière du service d'hématologie, ce qui m'a toujours beaucoup touchée. Notre collaboration m'a beaucoup apportée et j'espère qu'elle continuera encore longtemps. Même quand je n'étais plus en hématologie, tu prenais toujours de mes nouvelles dès que nous nous croisions et je t'en remercie. Merci pour ton soutien et ton sourire au quotidien.

A Stéphane MOREAU,

Je tenais à vous remercier Stéphane pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé dès mon arrivée. Un immense merci pour la confiance que vous m'avez accordée et ce dès le départ. Je suis contente d'avoir pu vous aider sur certains de vos projets et j'ai apprécié notre collaboration. Vous m'avez permis de prendre rapidement mes marques au sein du service et vous avez été un moteur pour moi me permettant de garder ma motivation ! Je tiens également à vous remercier pour votre bienveillance et votre compréhension dans les situations complexes. Je vous souhaite pleins de belles choses à Brive !

A l'ensemble des médecins et internes de médecine,

Je tenais à remercier chacun d'entre vous pour le travail que nous avons effectué ensemble. Que ce soit pour le secteur d'hospitalisation ou de consultation. Merci pour votre aide et votre compréhension au quotidien. J'ai apprécié de travailler avec chacun d'entre vous et je vous remercie de m'avoir permis de découvrir chacune des spécialités du beau métier que vous faites. Depuis les bancs du lycée, j'ai toujours eu un attrait pour l'hématologie que j'ai découvert de façon plus approfondie lors de mes études de technicienne de laboratoire. C'est une chance pour moi d'avoir pu passer trois semestres parmi vous et d'en apprendre beaucoup plus dans ce domaine qui me passionne. C'est avec beaucoup de plaisir que j'ai accompagné vos patients dans l'adhésion et la prise de leur traitement.

A l'ensemble du service d'hématologie,

Je tiens à remercier très sincèrement l'ensemble du service d'hématologie : chef de service, médecins, internes, infirmier(e)s, aides-soignantes, cadres de santé, psychologues, diététiciennes, assistantes sociales, esthéticiennes, sophrologues, secrétaires... Merci à chacun(e) d'entre vous pour votre accueil et votre collaboration. J'ai adoré passer 1 an et demi à travailler avec vous et j'ai été très touchée de voir l'investissement de chacun afin de garantir la meilleure prise en charge possible pour les patients.

Au service de la Pharmacie à usage intérieur

A l'équipe de gestion/appro,

Bon vous le savez déjà mais j'ai adoré mon semestre parmi vous !!! En prime j'ai eu une super tasse qui m'a tenue compagnie pour mon week-end de garde en juillet ! J'avais l'impression que je n'étais pas seule alors que la PUI était déserte. Merci beaucoup pour ce massage qui était au top !!! Vous m'avez gâtée. **Les Stephs**, c'était un plaisir de travailler avec vous, on a bien galéré ensemble ! **Nath Chatenet**, tu es et tu resteras mon binôme du vendredi et de la galère ! Qu'est-ce qu'on en a vécu des dépannages du vendredi soir ou des commandes non livrées. Et ça toujours avec le sourire (enfin sauf deux ou trois fois peut être 😊). Et je garde un souvenir mémorable de notre formation pour les préco de commande car même là nous avons trouvé le moyen d'être en galère mais ce coup-ci c'était des galères de connexion.

Anne et Christophe, merci pour votre aide au quotidien.

Agnès, merci beaucoup de m'avoir permis de découvrir la gestion et les marchés. Tu m'as permis de voir l'ensemble des choses que je voulais découvrir sur ce domaine. Merci pour la confiance que tu m'as accordée car j'ai pu prendre ma place dans ce stage et donner mon maximum. Merci pour ta compréhension et de m'avoir permis de mener de front mon stage et les entretiens patients pour ma thèse. J'ai de bons souvenirs dans ce bureau et notamment ta découverte du bureau décoré pour Noël ! J'ai pu découvrir ta passion pour cette fête. Je te remercie de m'avoir soutenue lors de mes moments de stress et de doute.

Nathalie Gosse-Bœuf : Nath, merci pour ton aide depuis qu'on se connaît et surtout au cours de ces 6 mois de stage passés ensemble. On en a vécu des dépannages ! Merci de m'avoir fait confiance comme tu l'as fait et merci de m'avoir obligée à prendre confiance en moi. Je tiens à te remercier d'avoir été là pour moi quand j'en avais besoin. Tu as été ces derniers mois indispensable pour moi. Merci de ton écoute et tu devrais penser à te reconvertir en psy 😊. En plus, tout le monde fait la queue leu leu devant ton bureau mais ça c'est parce que tu es exceptionnelle Nath !!! Tu es d'une gentillesse hors pair, dans l'entraide, le cœur sur la main et toujours prête à trouver des solutions pour aider ceux qui t'entourent. Tu es une belle personne et je te souhaite pleins de belles choses et beaucoup de bonheur car tu le mérites ! Merci de m'avoir fait découvrir ton humour qui en vaut le détour ! Qu'est-ce que tu as pu me faire rire. Dès que nous nous sommes apprivoisées nous avons pu nous charrier à tout va et que de bons souvenirs ! Par contre tu lis en moi comme dans un livre ouvert et je ne peux rien te cacher ! Je ne sais pas comment tu as fait pour ne pas me mettre un coup de pied aux fesses lors de mes petits moments de craquage émotionnel ou de décompensation. Merci pour tout Nath !

A Samantha,

Sam, tu fais partie de mes plus belles rencontres au cours de cet internat ! Je me revois néo interne arriver au DMS, perdue et timide. Je ne savais pas à quoi m'attendre. Très vite tu as été une personne qui m'a donné l'envie de devenir une professionnelle de santé avec des qualités humaines. J'ai eu la chance de bénéficier de ta formation, de ta pédagogie et de ton

humour (qu'est-ce que tu as pu me faire rire !!! Y'en a pas deux comme toi) 😊. Merci de m'avoir épaulée pendant mon cursus, de m'avoir appris tant de choses et je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui si tu n'avais pas été présente à mes côtés. Tu m'as toujours encouragée et tu as toujours cru en moi. En plus d'un pharmacien qui me donnais l'envie de m'investir à 120% dans mon travail, de me surpasser et de donner le meilleur de moi-même, j'ai appris à connaître la personne que tu es. J'ai trouvé une amie qui a su partager mes joies, mes peines, mes tourments et mon humour légendaire. Je me remémore que de bons souvenirs notamment ce fameux inventaire lors de mon stage de gestion ou tu étais en très grande forme !!! Garde cette joie de vivre et ce brin de folie qui te caractérisent car tu fais du bien autour de toi. Merci d'avoir su m'écouter, me conseiller (tes conseils m'ont toujours été précieux et d'une grande aide), d'avoir su tempérer mon impulsivité et de m'avoir remonté le moral dans les moments difficiles. Tu l'auras compris depuis longtemps, tu as été un véritable pilier pour moi tout au long de ces 4 années et tu comptes beaucoup pour moi. J'espère te garder à mes côtés encore pour de nombreuses années. Un immense merci Sam, reste la personne exceptionnelle que tu es et je te souhaite le meilleure dans ta vie professionnelle et personnelle.

A l'équipe de pharmacotechnie,

Quelle équipe !!! Je garde des souvenirs au top avec vous. Ce semestre fut difficile du fait des péripéties qui me sont arrivées débouchant sur un arrêt de travail d'un mois mais rien ne vaut les supers moments que nous avons passé ensemble. Une ambiance exceptionnelle, des fous rires, de la solidarité hors pair dans le travail lorsque vous étiez en sous-effectif. J'ai rencontré une vraie équipe au sens réel du terme, qui se rebooste les uns les autres en permanence, à l'écoute de ses collègues. Chacun d'entre vous a toujours gardé le sourire et ce semestre a été solaire. J'ai eu beaucoup de nostalgie par la suite d'avoir quitté cette équipe pour de nouveaux horizons. J'ai eu la chance de faire un stage partagé entre la nutrition et l'UPG, ce qui m'a permis de découvrir plusieurs aspects de votre métier. **Marine, Pierre** mes deux formateurs, merci pour votre accueil, votre patience pour l'apprentissage de la purge des poches (on s'en rappelle de la poche de 4L !!!), votre gentillesse car vous m'avez mise à l'aise rapidement ! **Delphine** j'ai adoré travailler avec toi. Pour l'UPG, merci à **Nico, Ben et Steph**.

Mais également un merci pour leur bonne humeur à ceux avec qui je n'ai pas eu l'opportunité de travailler ou que j'ai découvert tardivement : **Daniel, Adeline, Marion, Seb et Marjo**.

Marine, Pierre et Marjo, merci pour tout ce que vous m'avez apporté. J'ai pu vous découvrir et créer une affinité particulière avec vous. Merci de votre soutien et pour tous ces moments extraordinaires passés ensemble.

Olivia, tu sais que j'ai adoré mon semestre en nutrition. D'ailleurs dès que j'avais l'occasion de revenir dans le bureau, j'étais présente. Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée, pour ta bienveillance et surtout pour ta bonne humeur et toutes ces histoires qui n'arrivent qu'à toi que tu as pu me raconter 😊

Gaëlle, je te remercie de m'avoir permis de découvrir l'UPA. Cette immersion d'une semaine m'a vraiment plu. Merci de m'avoir permis de voir la livraison et décongélation des CarT-cells. J'ai apprécié travailler à tes côtés pendant mon stage à l'UPG. Sache que j'ai appliqué un de tes conseil récemment et les squats permettent vraiment de déstresser !!!! Du coup j'ai adopté cette technique 😊. Merci pour ton aide au cours de ces 4 années.

A l'équipe de distribution/rétrocession,

J'ai apprécié travailler en étroite collaboration avec vous tous. Un merci tout particulier à **l'équipe de D2** (Jérémy, Fanny, Atik) pour les projets que nous avons menés ensemble, votre investissement et votre bonne humeur. Merci à **Florian** pour ces astreintes inoubliables étant un véritable chat noir. Merci à **Mérodie, Carole et Martine** pour notre collaboration sur la gestion de rupture du Tocilizumab ou pour les MDS. **Carole**, merci pour ton humour et cette franchise qui te caractérise. Merci à **Justine et Cécile** pour votre aide sur les problèmes d'ATU, de rétrocession et votre sourire au quotidien. **Justine**, merci pour ton aide sur l'hématologie et ton dévouement. Merci à **Marjolaine, Charlotte, Emilie et Pauline** pour votre bonne humeur. **Atik**, merci pour ta bonne humeur et tes blagues qui permettent d'alléger le quotidien. **Steph**, j'adore ton côté ronchon qui me fait souvent rire. **Anaïs**, garde ce côté rêveur car tu m'as souvent fait pleurer de rire et tu es une belle personne.

Mérodie, Marjolaine, Aurélie, je tiens à vous remercier pour votre soutien au quotidien. Ne changez rien les filles, restez comme vous êtes.

A Sonia Nighaoui,

Alors toi aussi Sonia tu es une belle rencontre ! Tu es arrivée et avec Sam nous t'avons tout de suite plongée dans le bain de l'hématologie sans te laisser le temps de dire ouf ! Merci d'avoir été présente dans les moments où je cédaï face au stress (au moins nous en sommes sûrs tu as une grande aptitude à supporter les gens 😊). Sache que je rêve d'avoir le même champignon jaune fluo que toi ! Merci pour tous ces moments de détente que nous avons partagés. Tu t'es toujours intéressée à ce que je faisais dans mes stages et l'expression qui veut que la curiosité soit un vilain défaut n'est pas toujours vrai. Tu me fais souvent rire car souvent tu es un petit clown et tu ne t'en rends pas compte, et je t'avoue que ton rire est communicatif. J'ai hâte de partager d'autres moments avec toi. Merci d'être là pour moi.

Sonia, Voa et Françoise, je tenais à vous remercier pour l'intérêt dont vous avez fait preuve tout au long de mon internat pour savoir comment se passaient mes différents stages et où j'en étais dans mon parcours.

Voa, merci de m'avoir permis de réaliser un poster pour le congrès de l'EAPH à Vienne. J'ai apprécié notre collaboration.

Françoise, merci pour votre bienveillance et votre gentillesse pendant mon stage en maladies infectieuses, j'ai apprécié travailler avec vous.

A l'ensemble des pharmaciens,

Je tenais à remercier l'ensemble des pharmaciens de la PUI du CHU de Limoges pour ces 4 années. Merci à chacun d'entre vous de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir aidée dans les moments où j'ai eu besoin de vous solliciter.

A ma famille :

A mes parents Sylvie et Bruno,

Une chose est sûre, sans vous, sans votre amour infaillible, votre soutien je n'en serais pas là aujourd'hui. Vous avez toujours été là pour moi. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez toujours encouragée à me surpasser même dans les moments où je n'y croyais plus. Aucun mot au monde n'est suffisant pour vous montrer ma gratitude et vous remercier autant que vous le méritez. J'ai conscience des sacrifices que vous avez fait pour pouvoir payer mes études. Je sais que je n'ai pas toujours été facile à vivre et un immense merci de m'avoir supportée dans ces moments-là. J'ai vu la fierté dans vos yeux pour mon parcours et je me suis toujours fait la promesse d'y arriver pour moi mais également pour vous. Je suis extrêmement fière et j'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir tous les deux comme parents car je ne pouvais pas rêver mieux. Vous m'avez inculqué des valeurs qui pour moi sont indispensables : le sens de la famille, aider ceux qu'on aime, aider les personnes en difficultés, l'honnêteté et bien d'autres. Vous savez mieux que quiconque à quel point je suis passée par des moments difficiles, mais vous étiez toujours là au cas où j'aurais eu besoin de vous. Vous veillez sur moi depuis si longtemps que j'essaye de faire de même pour vous car vous le méritez. Je vous aime tellement... Merci d'avoir fait semblant parfois de tout comprendre à mes études et à tout ce que je racontais. Papa, merci pour toutes ces questions que tu me posais même si tu me faisais répéter 100 fois les mêmes choses. Maman, merci de m'avoir apaisée dans nos moments de panique mutuels avec papa. Merci d'avoir subi mes études en essayant de me préserver au maximum. Merci de m'avoir toujours soutenue dans tous mes choix. Et un immense merci de m'avoir écoutée quand j'avais besoin d'évacuer le trop plein d'émotions. Pour finir merci pour l'enfance que vous nous avez offert à Sébastien et à moi.

A mon frère,

Mon Seb, merci d'avoir été là pour moi et à mes côtés à chaque astreinte. J'ai trouvé un refuge chez toi fort agréable. Merci d'avoir joué ton rôle à fond et d'avoir subi mes réveils nocturnes. Merci d'avoir été à mes côtés tout au long de ce parcours de pharmacie et d'avoir su m'écouter quand j'en avais le plus besoin. Merci de t'être inquiété pour moi, même si tu faisais tout pour ne pas me le montrer. Je t'aime fort mon Seb et comme depuis le début je serais toujours là pour toi.

A mon oncle et ma tante,

Laurent mon fameux tonton préféré ! Je me rappelle quand tu venais nous voir de Troyes et que je pleurais comme une madeleine car je ne voulais pas que tu repartes ! Qu'est-ce qu'on en a eu des fous rires ! En même temps, tu es le roi de la connerie. Merci pour tous ces moments de joie, ces bons barbecues et plateaux de fruits de mer ! Je tiens à te remercier pour ton soutien, ton aide et tes conseils car je n'en serais pas là aujourd'hui si tu n'avais pas été à mes côtés. Merci pour toutes ces discussions que nous avons eu face aux difficultés que j'ai pu rencontrer et ton soutien pour mon accident de la route. Tu étais la personne la mieux placée pour m'aider dans cette situation. Merci pour tout !

Zaina, merci pour ton soutien et ces bons repas pour m'aider à décompresser !

A ma mamie,

Je ne pouvais pas écrire ces remerciements sans une pensée pour toi mamie. J'espère que tu es fière de moi, toi qui as toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenue dans toutes mes actions. Merci de m'avoir inculqué ces valeurs que je chéris tant ! Merci de m'avoir donné autant d'amour.

Aux amis de la famille :**A Jean Marie,**

Je tiens à te remercier pour ton soutien et ton aide car sans toi je n'en serais pas là aujourd'hui. Ces petites escapades à Cognac m'ont permis de me ressourcer et de me remonter à bloc ! S'il y a bien une chose que je retiens de toutes nos discussions, c'est que quoi qu'il arrive il ne faut jamais baisser les bras malgré les innombrables peau de bananes que je rencontrerais sur ma route. Et surtout qu'il faut toujours croire en ses rêves même les plus fous.

A Bernard et Monique,

Je voulais vous remercier tous les deux d'être présents pour ma famille et d'apporter votre aide dès que vous le pouvez. Je sais que vous connaissez les sacrifices et l'énergie que mes études m'ont demandées et je suis extrêmement touchée du soutien que vous m'avez apporté. Merci pour votre bienveillance.

A mes amis :

A Jordan,

Depuis notre rencontre en BTS, nous ne nous sommes jamais quittés malgré la distance qui n'est pas toujours facile à vivre. Tu sais que je n'aime pas les grands discours ni déballer mes sentiments mais tu es une des personnes les plus importantes dans ma vie. J'ai toujours pu compter sur toi, tu m'as toujours soutenue et encouragée. Tu n'as jamais douté que je deviendrais pharmacien un jour alors que je doutais de moi-même. Notre amitié m'est très précieuse et ça depuis le premier jour. Merci pour ton aide pour le design des posters !!! Je te souhaite pleins de belles choses et d'être heureux mon Jordan car s'il y a bien une personne qui le mérite, c'est toi ! Eclates toi bien au Canada, mais reviens vite car tu vas énormément me manquer. Et surtout ne change pas, car tu es une personne exceptionnelle et un ami en or.

A Marie Justine,

Ma MJ je te revois arriver au CHU de Limoges un peu perdue. Et surtout je te revois te perdant au deuxième sous-sol en allant à la recherche des poches de nutrition ! Qu'est-ce qu'on a pu se marrer pendant ce semestre et quel binôme ! Depuis qu'on s'est rencontrées, on ne s'est plus jamais lâchées ! Une belle amitié est née ce jour-là. Sans toi mon internat n'aurait pas été le même. Merci de me supporter car je sais que ce n'est pas toujours facile. Merci d'être toi, pour tous ces moments géniaux passés ensemble. Tu comptes beaucoup pour moi.

A Pauline,

Que de bons souvenirs avec toi Popo !!! Surtout ne change pas. Garde ta folie, tes passions bizarres et ton sourire ! Même quand tu es énervée, tu trouves le moyen de me faire rire. Je repense à glycolle et la deuxième j'ai oublié le nom (tu ne m'en voudras pas) qui nous ont bien fait rire pendant notre cursus de pharmacie. Je revois l'effet qu'à sur toi de mettre la tête sous l'eau dans une piscine et je pense que Laura et Ophélie s'en souviennent aussi. Merci d'être l'amie que tu es, et d'être dans ma vie. Tu fais partie des personnes qui occupent une place importante pour moi. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie professionnelle et personnelle ma popo car l'amie extraordinaire que tu es le mérite.

A Laurie,

Ma Laurie, merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons moments comme dans les mauvais et ça malgré la distance. Quelle idée d'aller à Rouen toi aussi ! Tu es un vrai bol d'air frais pour tes amis : toujours souriante, pleine d'énergie, toujours à dire des bêtises et à ne rien faire comme les autres. Tu as le don pour me faire rire comme pour me rendre dingue 😊. Je ne risque pas d'oublier nos petites vacances à la Rochelle, ni ton entêtement et ta persévérance à nous faire perdre dans ce paysage idyllique. Rappelle-moi la raison ? Ah oui, tu ne supportes pas de faire demi-tour !!! Nous nous connaissons depuis longtemps puisque nous faisons partie de la même promo de pharmacie mais notre amitié est arrivée que plus tard. Un immense merci à l'internat de nous avoir rapprochées. Il est vrai que la galère crée des liens ! Tu es une amie fidèle, sur qui on peut compter, en qui on peut avoir une confiance

absolue, une amie comme il est rare dans croiser. Reste la belle personne que tu es, même s'il est difficile de te comprendre et de te suivre la plupart du temps 😊. Garde cette folie et cette joie de vivre qui te caractérisent tant. Merci d'être mon amie et j'ai hâte de découvrir ce que tu me réserves comme péripéties.

A Yoann,

Nous avons débuté ensemble notre internat, et je me souviendrai toujours de la première fois où on s'est parlé ! Eh oui yoyo, c'était lors du père Noël secret quand j'ai ouvert tes cadeaux ! Je m'y revois comme si c'était hier avec le pot de miel, le paquet de bonbons et le meilleur pour la fin : la perruque verte ! Sans cette perruque Roxanne n'aurait pas eu l'idée de faire un photo montage. Ce jour-là qui l'aurait cru, une belle amitié est née. J'ai découvert une personne avec un humour exceptionnel, une gentillesse sans faille et toujours prêt à aider les autres. Merci pour ces bons moments de franche rigolade.

A Pierre,

Pierrot tu fais partie de mes plus belles rencontres de cet internat ! Merci pour tous ces fous rires ! Je garde un excellent souvenir de tous ces moments passés à la nut ! Et de tous ceux qui ont suivi par la suite ! Surtout ne change pas car ta bonne humeur, tes blagues (même les plus pourries), tes imitations et ton humour font du bien aux personnes autour de toi. Même t'entendre râler, c'est comique ! Y'en a pas deux comme toi.

Je tiens à te remercier sincèrement de m'avoir redonné le sourire quand ça n'allait pas, d'avoir été là pour moi et d'avoir pris le temps de m'écouter quand j'en avais besoin. Peu de personne le croiront mais il t'arrive d'être sérieux aussi. Merci pour tout mon Pierrot.

A Roxanne et Ghislaine,

Les filles, le trinôme de choc ! On a débuté ensemble, toutes jeunes internes que nous étions et nous avons commencé nos premiers pas dans le monde de l'internat. Je pense qu'aucune de nous trois ne s'attendait à ça ! Très vite une solidarité s'est mise en place entre nous. J'ai apprécié partager ces débuts avec vous.

Roxanne, tu m'as fait pleurer de rire ! Surtout ne change pas car peut être que certains sont effrayés par ton caractère tempétueux mais qu'est-ce que tu as pu me faire rire ! Tu es la seule personne qui est à ce point comique lorsqu'elle s'énerve. Et une qualité exceptionnelle que tu possèdes, c'est ta capacité à raconter une histoire, une anecdote en la vivant à 2 000%. Tu es une de ces rares personnes qui soit franche sans prendre de détour et j'ai vraiment apprécié travailler avec toi. Je garde que de bons souvenirs avec toi Roxyrex. Merci pour tous ces bons moments.

Gigi, nos débuts ont été chaotiques mais une belle amitié est née par la suite. Nous ne nous sommes jamais perdues de vue depuis ces 4 années qui se sont écoulées. J'ai en tête chacun de nos appels nocturnes jusqu'à plus de minuit ! Même si on est chien et chat parfois comme le dit l'expression, une grande affection se cache là-dessous même si personne ne s'en rend compte (combien de gens ont pensé qu'on ne s'appréciait pas !). Merci pour tout ma Gigi ! Tu es là depuis le début et tu ne m'as jamais lâchée, tu m'as apporté un soutien sans faille.

A Laura, Alix et Ophélie,

Vous êtes arrivés sur Limoges et votre présence a été un vrai tsunami de joie, de bonne humeur, de gentillesse, de rire et de soutien. Je vous adore toutes les trois !

Alix, merci pour ton aide pour l'aboutissement de ma thèse, sans toi ça aurait été plus compliqué (tu es une des rares personnes sur qui j'ai pu compter pour m'aider aux entretiens patients). Rapidement, un lien s'est créé avec toi, un lien de confiance et d'entraide. J'ai vu les moments difficiles que tu traversais et j'ai donné le maximum pour t'aider ou au moins te soulager un peu. Tu es d'une gentillesse rare, sans rien attendre en retour, tu donnes avec le cœur et je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton écoute et pour tes conseils. Tu fais partie des personnes qui me sont très chères. Garde ce côté solaire qui te caractérise et surtout ne change rien à la belle personne que tu es. Je t'aime fort ma Alix.

Laura,

Malgré l'attente insoutenable pour obtenir mes bracelets de perles (j'ai bien cru que tu ne me les donnerai jamais avant la thèse), je tenais à te dire que je suis chanceuse de t'avoir rencontré. Tu as un rire communicatif qui fait du bien aux personnes autour de toi. Merci d'avoir été là pour moi dans les moments difficiles, de m'avoir écouté et comprise. Je retiens toutes les réponses à côté de la plaque que tu as pu faire lorsque tu faisais semblant d'écouter car la majorité son magique ! Merci d'être toi Laura et surtout ne change pas. Même si cela va te surprendre, tu fais partie des personnes fiables sur qui on peut s'appuyer, tu es juste un peu tête en l'air malgré que tu sois la pro de l'organisation ! Quel paradoxe ! Garde ta bonne humeur quotidienne. Tu es une véritable amie.

Ophélie,

J'ai été très touchée, lorsque tu m'as offert un bracelet pour mon anniversaire en me disant que pour toi ce bracelet représentait notre amitié et l'affection que tu as pour une personne. Pour cela nous nous ressemblons beaucoup. Tu es une personne formidable mais tu doutes souvent de toi et tu ne le devrais pas. Ma Ophé prend confiance en toi, tu mérites le meilleur. Je n'oublierai jamais notre aventure à Lille pour le congrès qui fait partie des meilleurs moments de mon internat malgré ta petite face cachée que je ne révélerais pas au grand jour. J'ai passé de supers moments avec toi et tu comptes beaucoup pour moi, même si je ne te le montre pas suffisamment à ton goût (ce n'est pas mon tempérament tout simplement). En plus, tu balances des photos dossiers juste comme ça pour le plaisir, j'hallucine !!!

Merci pour tout les filles. Rester comme vous êtes et j'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir dans ma vie.

A benoit,

Notre amitié a débuté dès le début de mon internat et tu es devenu un ami sur qui j'ai pu compter, me confier et m'appuyer dans les moments de doute et de galère. Tu as vraiment le cœur sur la main et les personnes comme toi sont rares ! Merci pour tous ces moments de déconnades qui m'ont permis de lâcher prise ! Merci de m'avoir canalisée et raisonnée. Surtout ne change pas car les personnes de confiance sont tellement rares qu'il faut savoir les apprécier à leur juste valeur. Je te souhaite tout le meilleur du monde mon Benoit !

A Julie,

Ma Julie, tu es une de mes plus belles rencontres !!! Je te revois arriver à la pharmacie en cherchant l'interne qui s'occuperait de toi et tu es tombée sur moi. J'ai apprécié très vite la qualité de ton travail car tu as été une personne sur qui j'ai pu compter et à qui j'ai pu déléguer. Chaque mission que je t'ai confiée tu l'as menée à bien et haut la main. Merci pour ton aide pour les entretiens des patients allogreffés. Très rapidement un lien s'est créé et j'ai apprécié la personne que tu es et qui se cache aux premiers abords. A l'heure d'aujourd'hui tu fais partie de ces amies qui se comptent sur les doigts d'une main ! Merci d'avoir été là pour moi. Je te souhaite de réussir dans tes projets professionnels et beaucoup de belles choses pour ta vie personnelle. Et prend confiance en toi car tu es une belle personne ma Julie.

A Claire,

Clairette, derrière ce masque de timidité se cache une jolie personne ! Je suis contente d'avoir eu l'opportunité de te rencontrer et de découvrir qui tu étais. J'ai passé de bons moments avec toi. Merci pour ta sollicitude, ton écoute et d'avoir été là pour me booster quand j'en avais besoin. Reste telle que tu es et essaye de t'ouvrir un peu plus aux autres pour qu'eux aussi aient la chance de te connaître. Merci d'être à mes côtés.

A Léa,

Je pense que notre rencontre était écrite Léa car nous n'avons jamais travaillé ensemble. Et oui tu n'as pas eu la chance de m'avoir comme super interne. Mais pourtant nous avons sympathisé de suite ! Nous sommes pareilles sur le fait que nous ne sommes pas à l'aise pour épiloguer sur nos sentiments donc tu apprécieras l'effort que je fais aujourd'hui. Je te remercie d'être la personne que tu es, de m'avoir soutenue, d'avoir râlé avec moi et de m'avoir donné un bon coup de pieds aux fesses quand j'en avais grand besoin (ne nous mentons pas, la douceur n'est pas un trait de caractère qui te caractérise). Merci d'être revenue régulièrement me voir sur Limoges car chaque moment avec toi est un plaisir ! Merci pour tous ces bons moments de franche rigolade. Sache que tu comptes beaucoup pour moi.

A mes co-internes

A Juliette,

Mon rayon de soleil de ce dernier semestre ! Ma petite Juliette, tu es une belle rencontre malgré ton sale caractère. Après cela tombait bien car le mien n'est pas mieux 😊. Nous avons été des compagnons de galère et il y en a eu plus d'une mais nous nous sommes toujours soutenues et serrées les coudes. Nous avons trouvé dans l'une comme dans l'autre une véritable alliée. Je peux l'avouer, sans toi mon dernier semestre aurait été très compliqué. Merci pour ton aide, ton soutien, ta confiance, et d'être toi tout simplement. En revanche, je te remercie moins pour le flot de questions que tu m'as fait subir ! 😊 Tu m'as bien fait rigoler autant quand tu chantaient « petit poney petit poney » que lorsque tu râlais (80% du temps). J'ai adoré ce semestre avec toi et je résigne quand tu veux ! Reste comme tu es car quand on te connaît bien tu es un amour de petit poney.

A Marie Lyne, Lucille et Lucile

Les filles ont s'est découvert réellement sur la fin de l'internat mais comme on dit mieux vaut tard que jamais ! Marie Lyne et Lucile, j'ai passé de bons moments en votre compagnie et ces moments m'ont permis de déstresser en pleine période de thèse. Merci à toutes les deux pour votre soutien dans mes moments de panique. Lucille et Marie Lyne, je suis contente d'avoir partagé avec vous l'expérience du congrès à HOIPHARM. J'en garde un excellent souvenir.

Je voulais que vous sachiez que j'ai découvert trois belles personnes. Lucile je te souhaite un beau mariage et beaucoup de bonheur avec Robin. Lucille, je te souhaite beaucoup de bonheur avec Rodolphe et pleins de belles choses pour la suite. Marie Lyne, je te souhaite pleins de belles choses et surtout que tes rêves se réalisent pour la suite dans ta vie professionnelle et personnelle.

A Clotilde,

Ma cloclo, je te remercie pour tous les bons moments qu'on a partagés. Qu'est-ce qu'on s'en est tapé des barres !!! Tu es toujours de bonne humeur et rien que pour ça merci. Je n'ai pas eu l'occasion de faire un semestre avec toi dans le même stage mais je suis contente de t'avoir rencontrée. L'internat n'aurait pas été le même sans toi. Merci d'être toi tout simplement.

A Mathieu, Amélie et Alexandra,

Le semestre passé en pharmacovigilance est inoubliable car il est marqué par notre rencontre ! Quelle galère a été ce semestre !!! J'appréhendais de me retrouver entourée de personnes que je ne connaissais pas car je savais que vous étiez une super bande de potes mais vous m'avez tout de suite adoptée. Vous êtes tous les trois des personnes en or et les moments passés avec vous font partie des meilleurs moments de mon internat. Eh oui, même toi Mathieu 😊 ! Il est vrai que tu m'as rendue folle souvent mais quand on te connaît on sait apprécier la personne super que tu es, toujours là pour ses amis. Amélie que de fous rires et de supers moments passés ensemble. Merci pour ton écoute, ton soutien et ta folie. Merci à tous les trois pour toutes ces soirées passées ensemble à la coloco !

A Paul et Solène,

J'ai adoré vous avoir en binôme sur la clinique ! Vous êtes des binômes de choc et au top. Merci pour ces deux semestres embellis par votre présence.

A Gregory et Camille

Merci beaucoup à tous les deux pour votre gentillesse qui m'a permis de bien m'intégrer dans le service d'hématologie. J'ai passé de supers moments avec vous deux. C'est bien pour ça que j'ai re-signé pour un semestre supplémentaire sur le pôle clinique médicale car cela me permettait de vous suivre. Vous avez toujours été d'une grande aide et vous avez toujours fait preuve de compréhension dans le travail. Je crois bien que vous étiez les rares personnes à voir que je faisais plus que mon taf et toujours des heures supplémentaires pour satisfaire les demandes de tout le monde. Merci d'avoir veillé à mon bien être.

Merci à **Mich, Jules, Estelle, Lise, Adrien** pour les bons moments qu'on a eu l'occasion de partager ensemble 😊.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	30
I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	32
I.1. Définition.....	32
I.2. Hémopathies malignes.....	34
I.2.1. Indication de l'allogreffe	34
I.2.2. Leucémie aigüe	34
I.2.3. Syndrome myélodysplasique	35
I.3. Différents types de greffons	35
I.3.1. Moelle osseuse	36
I.3.2. Cellules souches périphériques.....	36
I.3.3. Sang placentaire	36
I.4. Le receveur.....	36
I.5. Le donneur.....	37
I.6. Les différentes compatibilités entre le donneur et le receveur	39
I.6.1. Typage HLA	39
Différents types de greffe allogénique :	39
I.6.2. Statut CMV	40
I.6.3. Incompatibilité ABO	41
I.7. Etapes de l'allogreffe	41
I.7.1. Recueil des cellules du donneur.....	42
I.7.2. Conditionnement	43
I.7.3. Perfusion veineuse des cellules souches du greffon.....	43
I.7.4. Aplasie médullaire	44
I.7.5. Surveillance.....	44
I.8. Complications à court terme (avant J100)	44
I.8.1. Mucites.....	45
I.8.2. Maladie veino-occlusive du foie (MVO).....	45
I.8.3. Complications infectieuses	46
I.8.4. Rejet de greffe.....	46
I.8.5. Maladie du greffon contre l'hôte (GVH aigüe)	47
I.9. Complications à long terme (après J100)	49
I.9.1. GVH chronique.....	49
I.9.2. Rechute.....	50
I.10. Autres complications	50
I.10.1. La douleur	50
I.10.2. La stérilité	50
I.10.3. Néoplasie	51
I.10.4. Autres.....	51
II. Prise en charge thérapeutique du patient allogreffé.....	52
II.1. Les immunosuppresseurs	52
II.2. Prophylaxies anti-infectieuses.....	59
II.2.1. Prophylaxies anti-bactériennes.....	59
II.2.2. Prophylaxies anti-virales.....	63
II.2.3. Prophylaxies anti-fongiques.....	66
II.3. Traitements des toxicités médicamenteuses ou traitements protecteurs	72

II.3.1. Système digestif	72
II.3.2. Synthèse de l'ADN	73
II.3.3. Ions et électrolytes.....	74
II.3.4. Traitement de support de la corticothérapie.....	74
II.4. Traitements de support de l'aplasie.....	75
II.5. Traitements de support de l'anémie	76
II.6. Transfusion	76
II.7. Alimentation	76
II.8. Vaccination	77
III. Parcours de soins du patient allogreffé et rôle du pharmacien hospitalier dans la prise en charge	79
III.1. Généralités et définitions.....	79
III.1.1. Pharmacie Clinique	79
III.1.2. Adhésion thérapeutique.....	82
III.1.3. Gestion des effets secondaires et bon usage des médicaments.....	84
III.1.4. Parcours de soins du patient allogreffé.....	85
III.2. Prise en charge pharmaceutique des patients allogreffés au CHU de Limoges.....	87
III.2.1. Entretien pharmaceutique pré-greffe	88
III.2.2. Entretien de sortie d'hospitalisation post greffe.....	89
III.2.3. Suivi pharmaceutique en hospitalisation de jour (HDJ).....	91
III.2.4. Suivi pharmaceutique après 3 mois post greffe	92
Objectifs du projet AdHemLim	93
Matériels et Méthodes	94
I. Evaluation de l'adhésion thérapeutique chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	94
I.1. Caractéristiques de l'étude.....	94
I.1.1. Type de l'étude.....	94
I.1.2. Population étudiée.....	94
I.1.3. Critère d'inclusion	94
I.1.4. Critères de non inclusion	94
I.2. Hypothèse de l'étude	94
I.3. Variables étudiées	95
Comorbidités	95
Pathologies hématologiques	95
Pathologies chroniques avant la greffe.....	95
Traitements chroniques avant la greffe.....	96
I.4. Critères de jugement.....	96
I.4.1. Critère de jugement principal.....	96
I.4.2. Critères de jugement secondaires	96
I.5. Déroulé de l'étude : entretien pharmaceutique et questionnaires	99
I.6. Analyses statistiques	102
Résultats	103
I. Description de la population étudiée.....	103
II. Etude de l'adhésion thérapeutique	106
III. Etude des représentations du patient vis-à-vis des médicaments (priorisation / hiérarchisation / croyances).....	114

IV. Evaluation des informations données par les différents professionnels de santé	122
Discussion.....	131
Conclusion et perspectives.....	138
Références bibliographiques	139
Annexes	147
Serment De Galien.....	167

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition des centres accrédités pour l'allogreffe de CSH	33
Figure 2 : Les étapes de l'inscription sur le registre de greffe de CSH	37
Figure 3 : Les étapes de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	41
Figure 4 : La cytophérèse	42
Figure 5 : Modèle de pharmacie clinique.....	80
Figure 6 : Le processus de Pharmacie Clinique	80
Figure 7 : Parcours de soins du patient avant l'allogreffe de CSH	85
Figure 8 : Parcours de soins du patient allogreffé.....	86
Figure 9 : Intervention du pharmacien hospitalier tout au long du parcours de soins du patient allogreffé	88
Figure 10 : Plan de prise semainier remis au patient comportant le traitement post greffe et le traitement des éventuelles pathologies chroniques préexistantes avant la greffe	90
Figure 11 : Pilulier remis au patient à sa sortie d'hospitalisation d'allogreffe	90
Figure 12 : Déroulé de l'entretien pré-greffe si présence de traitement chronique	99
Figure 13 : Déroulé de l'entretien pré-greffe si absence de traitement chronique	99
Figure 14 : Déroulé de l'entretien à J15	100
Figure 15 : Déroulé de l'entretien à 3 mois post greffe.....	100
Figure 16 : Déroulé de l'entretien à 6 mois post greffe.....	101
Figure 17 : Déroulé de l'entretien à 9 mois après la greffe.....	101
Figure 18 : Déroulé de l'entretien 1 an post greffe.....	102
Figure 19 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'adhésion thérapeutique a été évaluée.....	107
Figure 20 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'évaluation des croyances a été réalisée	114
Figure 21 : Priorisation et hiérarchisation des classes médicamenteuses par les patients au cours de leur parcours de soins.....	119
Figure 22 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'évaluation les informations données par les professionnels de santé a été réalisée.	122

Table des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de conditionnement.....	43
Tableau 2 : GVH aigüe - Classification de GLUCKSBERG-THOMAS par organe.....	47
Tableau 3 : GVH aigüe - Attribution du grade de GLUCKSBERG selon le tableau 2	48
Tableau 4 : Gradation de la GVH chronique par organe	49
Tableau 5 : Evaluation du pronostic et de la sévérité de la GVH chronique	49
Tableau 6 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être source d'interactions médicamenteuses en cas d'association avec la ciclosporine	54
Tableau 7 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses avec la prednisone	58
Tableau 8 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le cotrimoxazole	61
Tableau 9 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le létermovir	65
Tableau 10 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être source d'interactions médicamenteuses avec le voriconazole	68
Tableau 11 : Liste non exhaustive des molécules, aliments ou plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le posaconazole	70
Tableau 12 : Les 5 facteurs associés à l'adhésion thérapeutique à prendre en compte selon l'OMS.....	83
Tableau 13 : Descriptif de la population étudiée	103
Tableau 14 : Résultats du score de Morisky pour chaque patient en fonction de l'étape du parcours de soins à l'aide de l'auto-questionnaire (Q) ou administré par l'entretien pharmaceutique (EP).....	108
Tableau 15 : Evaluation de l'adhésion thérapeutique, identification des facteurs de non adhésion thérapeutique, proposition de solutions	110
Tableau 16 : Evaluation des croyances et des représentations des patients vis à vis des médicaments pour chaque item	115
Tableau 17 : Interprétation des résultats du score BMQ	120
Tableau 18 : Evaluation des informations données par les professionnels de santé pour chaque question du questionnaire.....	123
Tableau 19 : Description de l'ordre des sollicitations des professionnels de santé par les patients	130

Liste des abréviations :

ADN : Acide Desoxy-riboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

ATP : Adénosine TriPhosphate

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BMQ : Belief About Medicine

BMO : Bilan de Médication Optimisé

CH : Centre Hospitalier

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

EBV : Virus d'Epstein Barr

ECIL : European Conference on Infections in Leukemia

EPO : Erythropoïétine

F : Femme

G-CSF : Facteur de Croissance Granulocytaire

G6PDH : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

G/L :Giga par Litre

GVH : Graft Versus Host

GVHD : Graft Versus Host Disease

GVL : Graft Versus Leukemia/Lymphoma

H : Homme

HCT-CI : Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

HDJ : Hospitalisation De Jour

HLA : Human Leucocyte Antigen

HVG : Host Versus Graft

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

INCA : Institut National contre le Cancer

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

J+1 : premier jour après l'allogreffe

J+3 : 3^{ème} jour après l'allogreffe
J+6 : 6^{ème} jour après l'allogreffe
J+11 : 11^{ème} jour après l'allogreffe
J15 : 15 jours après la sortie d'hospitalisation pour l'allogreffe de CSH
J100 : 100^{ème} jour après l'allogreffe
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde
LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde
M3 ou M+3 : 3 mois après la greffe
M6 ou M+6 : 6 mois après la greffe
M9 ou M+9 : 9 mois après la greffe
M12 ou M+12 : 12 mois après la greffe
MUI : Milli Unité Internationale
MVO : Maladie Veino-Occlusive du foie
NIH : National Institutes of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne
PNN : PolyNucléaire Neutrophile
SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SMD : Syndrome MyéloDysplasique
SMP : Syndrome MyéloProlifératif
UGT : Uridine 5 diphospho glucuronyltransfrase
UI : Unité Internationale
UV : Ultra-Violet
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV : Varicelle Zona Virus

Introduction

L'hématologie est une spécialité médicale consacrée aux maladies du sang et aux organes qui fabriquent les cellules sanguines. Cette discipline est très variée, complexe et présente de nombreux profils de patients différents. Le pharmacien hospitalier joue un rôle fondamental dans l'accompagnement de ces patients et son champ d'action est diversifié. En effet, il existe de nombreuses pathologies hématologiques et une multitude de traitements associés. L'innovation et la recherche dans ce domaine sont importantes, et aboutissent à l'apparition de nouvelles thérapeutiques. Les professionnels de santé se doivent d'actualiser leurs connaissances en permanence afin d'optimiser la prise en charge des patients. A ce jour, nous avons une expansion de l'usage des thérapies ciblées associées à un développement des prises en charge ambulatoires de ces patients. L'accompagnement pluriprofessionnel devient indispensable afin d'assurer une sécurisation, une pertinence et une efficacité du recours à ces médicaments.

La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins.(1) La notion de pharmacie clinique est apparue aux Etats-Unis dans les années 60. Ce n'est que dans les années 80 où elle apparaît en France.(2) Depuis, cette discipline tend à se développer de plus en plus au sein des établissements de santé et des officines. Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges, cette activité a été développée dans de nombreux services de soins et notamment au sein du service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire. Le pharmacien hospitalier est notamment intégré dans la prise en charge des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et travaille en étroite collaboration avec les hématologues, les infirmiers de greffe et ceux d'éducation thérapeutique.

Ces patients ont un parcours de soins complexe et se retrouvent à devoir faire face à de nombreux changements liés à la greffe : modification du goût et des habitudes alimentaires, règles hygiéno-diététiques, asthénie importante, risque de complications post greffe (mucites, infections, réaction du greffon contre l'hôte (GVH ou GVHD : Graft Versus Host Disease)), un grand nombre de médicaments prescrits qui se surajoutent aux éventuels traitements des pathologies chroniques préexistantes (immunosuppresseurs, prophylaxies anti-infectieuses, traitements de support...), effets secondaires des traitements. Il faut prendre en compte qu'avant la greffe, ces patients ont eu un parcours de soins difficile avec des traitements de chimiothérapie lourds et l'annonce de rechute de leur maladie.

La réussite de l'allogreffe et les risques de complications qui peuvent en découler sont étroitement liées à l'adhésion thérapeutique qui constitue un véritable enjeu chez ces patients. L'accompagnement réalisé par l'équipe de soin tout au long de la prise en charge est primordial et permet de renforcer l'adhésion thérapeutique en identifiant de façon précoce les facteurs de non adhésion thérapeutique, mais permet également de prévenir et d'agir précocement dès les premiers signes de GVH (signes cutanés, digestifs ou hépatiques), et de gérer les difficultés rencontrées par les patients.

Actuellement, nous disposons de nombreuses études sur l'adhésion thérapeutique mais qui concernent d'autres populations de patients : patients transplantés d'organes solides, patients atteints de bronchite pulmonaire chronique obstructive, d'hypertension artérielle, diabétiques, ayant des cancers solides... (3-7). Il existe très peu de données sur les patients recevant une allogreffe de CSH, et par conséquent ce sont les données obtenues dans la population des transplantés rénaux qui sont souvent utilisées à ce jour. Une récente étude transversale multicentrique réalisée en France sur l'adhésion thérapeutique des patients allogreffés a montré que 80% des patients adultes et pédiatriques n'étaient pas observants. (8) Les rares études menées sur les populations pédiatrique ou adulte montrent que les principaux facteurs influençant cette adhésion thérapeutique post allogreffe sont les suivants : survenue d'une GVH, nombre de comprimés à prendre par jour, contrainte des heures fixes pour les immunosuppresseurs, âge < 55 ans, présence d'effets secondaires liés aux traitements. Une mauvaise compliance au traitement a pour conséquence d'augmenter le risque de survenue d'infections et de GVH. (8,9)

I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I.1. Définition

L'allogreffe de CSH consiste à prélever des cellules souches chez un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible et de les perfuser par voie veineuse au receveur qui reçoit au préalable une chimiothérapie de conditionnement. Cette thérapeutique a pour but de remplacer les cellules du receveur par celles du donneur afin de produire de nouvelles cellules sanguines : éradication des cellules du receveur par la chimiothérapie de conditionnement, reconstitution du tissu hématopoïétique à partir des cellules saines du donneur et lutte des cellules saines contre les cellules malignes du receveur : effet GVL (Graft Versus Leukemia/Lymphoma) qui correspond à une immunothérapie antitumorale complémentaire de la chimiothérapie, médiée par les lymphocytes T allo-réactifs du donneur.(10,11)

C'est un traitement curatif de dernier recours de nombreuses hémopathies et il représente, avec près de 2000 allogreffes de CSH par an en France, la plus fréquente et ancienne immunothérapie cellulaire anticancéreuse. L'âge des patients adultes recevant ce type de traitement ne cesse de croître grâce à l'amélioration des techniques de préparation pré-greffe et à l'amélioration de la prévention des complications.(11)

Actuellement en France, environ 77 centres sont accrédités pour réaliser les allogreffes de CSH. Ces 77 centres sont répartis par régions :

- **Région Nord-ouest** : **Amiens**, CHU Hôpital Sud, **Arras** : Groupe Hospitalier Artois-Ternois, **Boulogne sur Mer** : CH de Boulogne sur Mer, **Caen** : Institut régional du cancer de basse Normandie, **Dunkerque** : CH de Dunkerque, **Lens** : CH de Lens, **Lille** : CHU Hôpital Huriez, C.A.C Oscar Lambert, CH Saint-Vincent de Paul, CHU Hôpital Jeanne de Flandre, **Roubaix** : CH de Roubaix, **Rouen** : Centre Henri Becquerel, CHU Hôpital Charles Nicolle, **Saint-Quentin** : CH de Saint-Quentin, **Valenciennes** : CH de Valenciennes
- **Région Est** : **Besançon** : Hôpital Jean Minjot, **Colmar** : Hôpitaux civils de Colmar, **Dijon** : CH de Dijon, **Metz** : CHR Mets-Thionville, **Mulhouse** : CH de Mulhouse, **Reims** : CHU Hôpital Robert Debré, **Strasbourg** : CHU Hautepierre, **Nancy** : Hôpitaux de Brabois adulte et pédiatrique
- **Région Sud-Est** : **Clermont-Ferrand** : CHU Hôpital Estaing, **Grenoble** : Hôpital Albert Michallon, **Lyon** : Centre Léon Bérard, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital Lyon Sud, **Saint-Denis de La Réunion** : Centre Hospitalier Départemental, **Saint-Etienne** : Institut de Cancérologie de la Loire
- **Région Sud Méditerranée** : **Marseille** : CHU Timone Enfants, Institut Paoli Calmettes, **Montpellier** : CHU Hôpital St Eloi Centre de greffe site adulte, CHU Hôpital Arnaud de Villeneuve Centre de greffe site pédiatrique, **Nice** : Hôpital de l'Archet, Centre Antoine Lacassagne
- **Région sud-ouest** : **Bayonne** : CH de la côte basque, **Bordeaux** : CHU Pellegrin et CHU Haut Lévêque, **Limoges** : CHU Dupuytren, **Toulouse** : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse et CHU Hôpital des enfants

- **Région ouest** : **Angers** : CHU, **Brest** : CHU Augustin Morvan, **Caen** : CHU Hôpital Côte de Nacre, **Nantes** : CHU Hôpital enfants-adolescents et CHU Hôtel Dieu, **Poitiers** : Hôpital Jean Bernard, **Rennes** : CHU Hôpital de Pontchaillou et CHU Hôpital Sud, **Tours** : CHRU Bretonneau
- **Ile de France** : **Argenteuil** : CH Victor Dupuy, **Bobigny** : Hôpital Avicenne, **Clamart** : Hôpital Percy, **Corbeil-Essonnes** : CH Sud Francilien, **Créteil** : Hôpital Henri Mondor, Henri Mondor 2, **Versailles** : Hôpital André Mignot, **Meaux** : CH de Meaux, **Paris** : Hôpital Cochin, Institut Curie, Hôpital Necker adultes, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Robert Debré, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Saint-Louis, Hôpital Tenon, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Hôpital Necker enfants, **Pontoise** : Hôpital René Dubos, **Saint-Cloud** : Centre René Huguenin, **Villejuif** : Gustave Roussy, Gustave Roussy 2

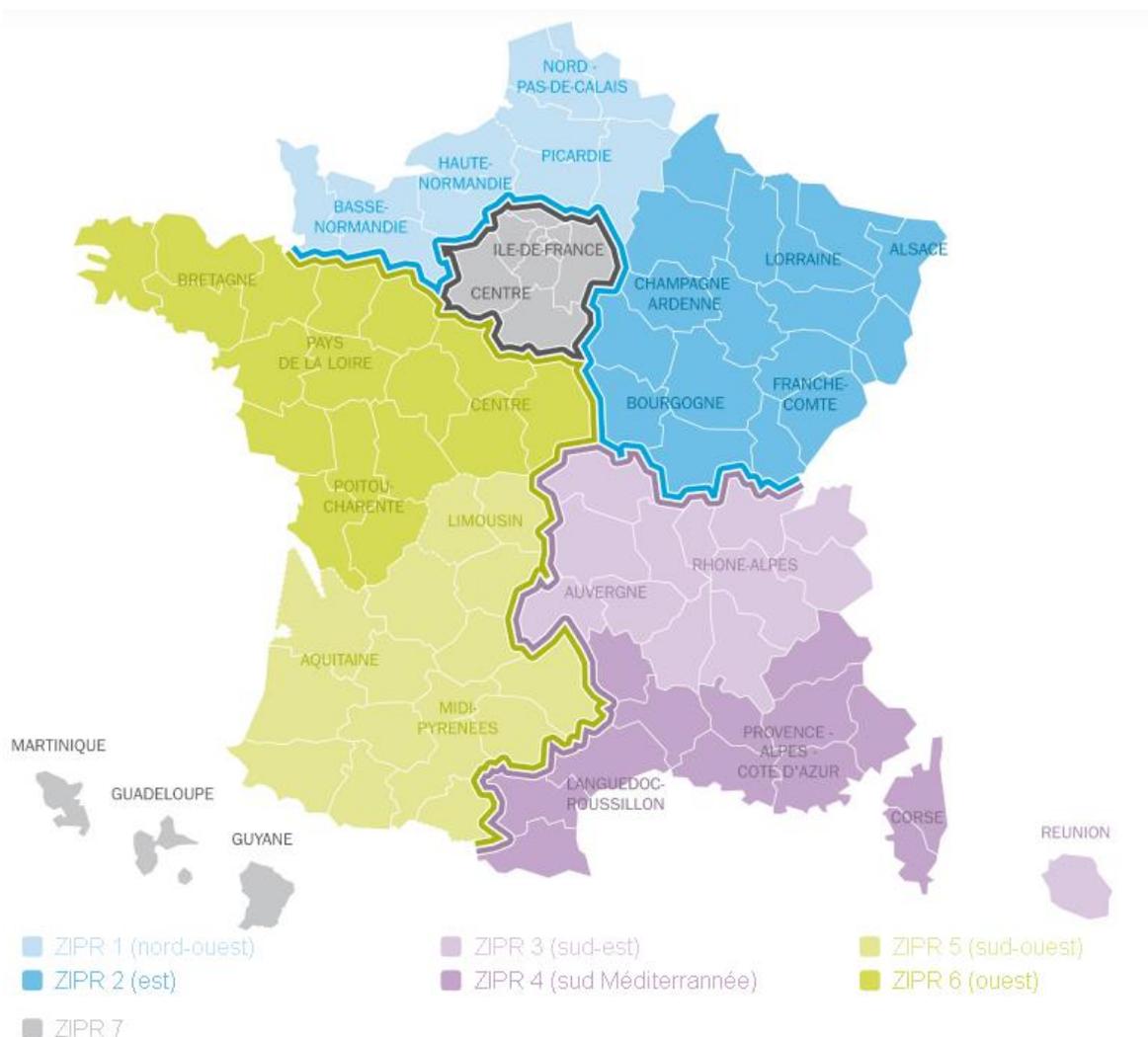


Figure 1 : Répartition des centres accrédités pour l'allogreffe de CSH

Source : Société Francophone de Greffe de Moelle Osseuse et de Thérapie Cellulaire : SFGM-TC(12)

I.2. Hémopathies malignes

Il s'agit d'un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. On retrouve les leucémies aigües, les lymphomes, les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP).

I.2.1. Indication de l'allogreffe

Elle n'est pas indiquée en première intention. Les patients éligibles à une allogreffe de CSH sont des sujets atteints d'hémopathie maligne (leucémie aigüe, lymphome en rechute, SMD, SMP...) avec un pronostic défavorable, ayant peu ou pas de comorbidité et pas de toxicomanie. Il est impératif de vérifier la faisabilité de cette procédure chez le receveur en réalisant un bilan pré-greffe clinique et paraclinique et de s'assurer que celui-ci sera en capacité de supporter cette thérapeutique et les complications à court et long terme qui pourront en découler. Par exemple le score HCT-CI (Hematopoïetic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) peut être utilisé pour évaluer les comorbidités et les risques de complications. Une évaluation gériatrique peut également être nécessaire chez le sujet âgé.(11)

Il est possible d'envisager une allogreffe de CSH pour des indications d'hémopathies non malignes comme les aplasies médullaires (remplacer une moelle osseuse qui ne fonctionne plus ou qui est défaillante), les drépanocytoses et les thalassémies sévères (remplacer une moelle osseuse qui produit des globules non fonctionnels), les déficits immunitaires (remplacer le système immunitaire déficient).(11,13)

I.2.2. Leucémie aigüe

La leucémie aigüe est une prolifération maligne, au sein de la moelle osseuse, de précurseurs hématopoïétiques immatures bloqués dans leur différenciation, appelés blastes. Elle se caractérise par une progression rapide et l'accumulation de blastes dans la moelle osseuse et dans le sang. Le diagnostic de leucémie aigüe est posé lorsqu'on retrouve plus de 20% de blastes dans la moelle osseuse.

Elles sont classées en deux catégories en fonction de la lignée cellulaire touchée :

- Leucémie aigüe myéloïde : LAM (fréquente chez l'adulte : âge médian 63 ans)
- Leucémie aigüe lymphoblastique : LAL (fréquente chez l'enfant entre 2 et 15 ans)

Les leucémies aigües lymphoblastiques et myéloïdes représentent 10 à 15% des hémopathies malignes et sont des maladies rares. L'incidence des LAM varie de 2,5 à 3,5/100 000 habitants/an dans les pays occidentaux, celle des LAL est proche de 1,5/100 000 habitants/an. Selon l'Institut National Contre le Cancer (INCA), les leucémies aigües représentent 29% des cas de cancers chez les moins de 15 ans (80% sont des LAL), 14% chez les 15 - 19 ans (dont 53% sont des LAL). Chez l'adulte, les LAL représentent 20% des leucémies aigües.(14,15)

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 regroupe l'ensemble des leucémies aigües existantes en prenant en compte les caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules leucémiques. La LAM promyélocytaire (ou de type 3) est une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant engager le pronostic vital (coagulation intravasculaire disséminée).

Les signes cliniques les plus fréquents sont les suivants : asthénie, syndrome tumoral avec polyadénopathies, pâleur cutanée, tachycardie, hémorragies cutanéomuqueuses, hématomes spontanés, syndrome infectieux.

I.2.3. Syndrome myélodysplasique

C'est un ensemble de pathologies clonales touchant les CSH, caractérisées par une hématopoïèse inefficace (production insuffisante de cellules sanguines matures) responsable de cytopénies périphériques contrastant avec une moelle de richesse augmentée sur le myélogramme. Ces cellules immatures sont également appelées blastes (<20% de blastes dans la moelle). Le diagnostic repose sur la numération formule sanguine, le frottis sanguin, le myélogramme et la biopsie médullaire.

Les SMD évoluent dans 1/3 des cas en LAM et sont plus fréquents chez le sujet âgé (âge médian du diagnostic 70 ans). Leur incidence est de 4 à 5/100 000 habitants/an. La cause est le plus souvent inconnue, mais dans 15 à 20% des cas ils sont secondaires à un traitement précédent par chimiothérapie ou radiothérapie. Ils peuvent apparaître à la suite d'une exposition à des toxiques comme le benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, aux pesticides, aux engrais. Dans 30% des cas, ils sont de découverte fortuite chez des patients asymptomatiques. Les signes cliniques les plus fréquents sont liés aux cytopénies présentes sur le bilan biologique. On peut retrouver une anémie se traduisant par les signes cliniques suivants : pâleur cutanée, asthénie, tachycardie, essoufflement. Mais également des infections fréquentes, de la fièvre en lien avec une neutropénie et une tendance aux ecchymoses et aux saignements traduisant une thrombopénie.(16,17)

La classification de l'OMS 2016 regroupe l'ensemble des SMD existant, en prenant en compte les caractéristiques morphologiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules.

I.3. Différents types de greffons

Le recueil des CSH peut se faire à partir de la moelle osseuse, du sang de cordon ou du sang périphérique. Le choix entre ces trois sources de CSH dépend de la pathologie du patient et de la capacité à trouver un donneur avec la meilleure compatibilité HLA possible.

I.3.1. Moelle osseuse

Les CSH provenant de la moelle osseuse peuvent servir pour une allogreffe. La technique utilisée pour recueillir ces cellules est **une technique invasive** qui consiste à prélever 700 à 1500 mL de moelle (15 mL/kg) au niveau des crêtes des os iliaques sous anesthésie générale.

La prise de la greffe est attendue après 21 jours. L'avantage de cette source de cellules est que l'on obtient peu de lymphocytes T (responsables de la GVH) et par conséquent que les patients font moins de GVH chronique. Elle nécessite cependant une **hospitalisation du donneur pendant 48 à 72h**, et ne peut pas être mise en œuvre si le donneur a une contre-indication à l'anesthésie générale. Ce dernier peut ressentir des douleurs post-opératoires au point de ponction.(18)

I.3.2. Cellules souches périphériques

Les CSH périphériques sont recueillies à partir du sang du donneur. Cette technique est la plus fréquemment utilisée pour l'allogreffe du fait de son **caractère non invasif** et de sa **facilité de mise en œuvre**. La prolifération des cellules souches est stimulée par l'administration de Facteur de Croissance Granulocytaire (G-CSF), puis 4 à 6 jours plus tard, une aphérèse est réalisée afin de recueillir ces cellules. L'aphérèse est une technique de circulation extracorporelle du sang permettant de prélever les cellules souches et de réinjecter les autres composants sanguins.

La prise de la greffe est attendue après 14 jours. Cette technique a pour avantages de ne pas être invasive et permet d'obtenir un grand nombre de cellules CD34+ (2 à 4 fois plus qu'avec le greffon médullaire). En revanche, le recueil contient des lymphocytes T matures (10 fois plus qu'avec le greffon médullaire) et il y a plus de risques de GVH chronique. Le donneur peut présenter des douleurs osseuses.(18)

I.3.3. Sang placentaire

Au moment de la naissance, après recueil du consentement de la mère, le sang de la veine ombilicale irriguant le placenta peut être prélevé et congelé. La transplantation de CSH provenant du sang de cordon est de moins en moins utilisée depuis l'arrivée des greffes haplo-identiques.

La prise de greffe est attendue après 14 à 21 jours.(18,19)

I.4. Le receveur

La réalisation de la greffe dépend de trois conditions : l'état actuel de la maladie, l'état général de santé et la disponibilité d'un donneur ou d'un greffon compatible.

Avant la greffe, le receveur bénéficie d'une consultation pré-greffe avec le médecin greffeur et l'infirmier de greffe, qui a pour but d'informer le patient et sa famille du déroulé de la greffe, de vérifier l'absence de contre-indication et de recueillir le consentement.

Après recueil du consentement, un bilan pré-greffe est réalisé ayant pour objectif d'évaluer la réponse de la maladie aux traitements antérieurs, de vérifier l'état de santé général afin de s'assurer que le receveur pourra supporter cette thérapeutique : bilan cardiaque, dentaire, respiratoire...

I.5. Le donneur

Le donneur de CSH peut être de deux types :

- Donneur volontaire qui s'inscrit sur le registre de greffe de moelle
- Donneur intrafamilial qui est généralement sollicité par l'équipe de greffe

Le donneur volontaire inscrit sur le registre :

Pour pouvoir faire un don de moelle osseuse il faut être en parfaite santé, avoir entre 18 et 51 ans au moment de l'inscription sur le fichier (le don en lui-même peut se faire jusqu'à l'âge de 60 ans), accepter de répondre à un questionnaire de santé et faire une prise de sang.(20)

Ce don est encadré par la loi de bioéthique de 2004 et doit être gratuit, anonyme, consenti de façon libre et éclairée. Le consentement est déposé au tribunal de grande instance et le donneur peut renoncer à son engagement à tout moment sans aucune justification.

Il existe environ 300 000 donneurs sur le registre français et plus de 37 millions sur les fichiers internationaux.(21,22)

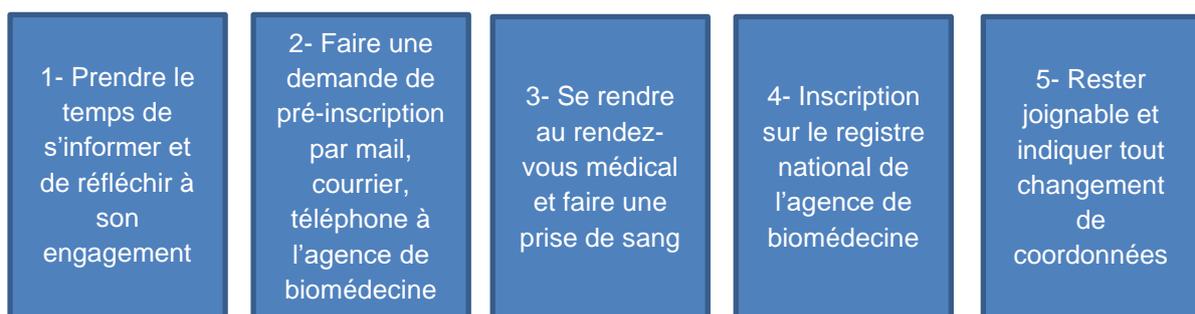


Figure 2 : Les étapes de l'inscription sur le registre de greffe de CSH

Le donneur intrafamilial :

Lorsqu'un patient est éligible à l'allogreffe de CSH, une des étapes importantes est la recherche d'un donneur HLA compatible. On s'oriente en priorité vers les membres de la fratrie qui seront approchés et sollicités par l'équipe de greffe afin de pouvoir réaliser rapidement les

examens nécessaires. Dans ce cas, si un membre de la fratrie est compatible et accepte de devenir donneur, il ne sera pas inscrit sur le fichier. Son consentement par écrit s'avère indispensable et il est remis au tribunal de grande instance.

Cas particulier :

Le don de CSH par un donneur mineur est possible mais reste exceptionnel et uniquement en intrafamilial. En plus du consentement de la personne mineure, le consentement écrit de l'autorité parentale ou du représentant légal est indispensable. Afin de s'assurer du consentement du donneur mineur, le passage devant un comité d'expert de l'agence de la biomédecine doit avoir lieu (psychologues, médecins...).

Critère de choix du donneur :

- Compatibilité HLA : en priorité recherche d'un donneur intrafamilial, puis recherche d'un donneur sur fichier
- En priorité sélection des donneurs de sexe masculin (la grossesse peut entraîner des allo immunisations qui peuvent avoir un impact lors de l'allogreffe)
- Statut CMV (Cytomégalovirus)

Le don :

Si la compatibilité du donneur est avérée avec le receveur, le donneur est reçu à une consultation pré-don avec le médecin greffeur et un infirmier de coordination de greffe. Cette consultation a pour but de réaliser un bilan général de santé afin de s'assurer que le donneur est bien en capacité de faire un don de moelle osseuse.

Il doit effectuer un bilan pré-don trois à quatre semaines avant le prélèvement qui comprend (10):

- Un examen clinique et un interrogatoire sur son état de santé récent et ancien ainsi que sur sa vie personnelle (permet de s'assurer qu'il n'y ait aucune contre-indication au don)
- Bilan préopératoire (si don de moelle osseuse par ponction des os iliaques) avec une consultation d'anesthésie
- Sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, EBV et toxoplasmose
- Contrôle des fonctions rénale et hépatique
- Electrocardiogramme
- Radiologie thoracique et échographie cardiaque pour les plus de 50 ans

Les affections cardiaques et respiratoires, l'hypertension artérielle, les maladies du système nerveux, les antécédents de cancers, les affections métaboliques (diabète, insuffisance hépatique), les traitements par anticoagulants, les affections neuromusculaires, les

antécédents de phlébites ou d'embolies pulmonaires, les problèmes dorso-lombaires, une surcharge pondérale importante, certaines allergies graves, une conduite à risque et de façon générale toute prise de médicaments à long terme sont des contre-indications au don de moelle osseuse.(20,23)

Le suivi post don repose sur trois questionnaires qui seront remis :

- Le jour du prélèvement
- Dans le mois qui suit
- Un an après

I.6. Les différentes compatibilités entre le donneur et le receveur

I.6.1. Typage HLA

La compatibilité HLA du donneur et du receveur est déterminée à l'aide d'un prélèvement sanguin pour permettre une analyse de biologie moléculaire de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) des lymphocytes périphériques. Cette compatibilité HLA est indispensable, d'une part pour éviter ou limiter la GVH et, d'autre part pour éviter le rejet du greffon HVG (Host Versus Graft). Ce sont les molécules HLA présentes à la surface des cellules immunitaires qui sont impliquées dans la reconnaissance du soi et du non-soi. La compatibilité HLA 10/10 entre le donneur et le receveur est recherchée. Des incompatibilités mineures sont acceptées.

Le typage HLA I (A, B, C) et II (DR, DP, DQ) peut se faire par différentes techniques de biologie moléculaire de l'ADN.

Différents types de greffe allogénique :

Il existe différents types de greffes allogéniques en fonction de l'origine du donneur (10,19):

- **Géno-identique** si le donneur est intra-familial, un frère ou une sœur ont une chance sur quatre d'être compatibles
- **Phéno-identique** si le donneur n'appartient pas à la famille, disponible sur le fichier national ou international des dons de moelle osseuse, il existe une chance sur un million de trouver un donneur compatible en raison de la grande diversité allélique des gènes HLA
- **Haplo-identique** : la moitié des gènes HLA sont communs avec le receveur, cela peut concerner la fratrie, les parents, un enfant, un cousin.

On priorise les greffes géno-identiques dès que cela est possible. En l'absence de donneur géno-identique, on recherche dans les registres internationaux et nationaux un donneur non apparenté : phéno-identique avec une compatibilité HLA 10/10. Il est à noter que le HLA est assez conservé dans les ethnies. Par conséquent, la chance de trouver un donneur augmente

plus le registre est grand et plus la représentation ethnique des donneurs est variée. La proportion de patients pour lesquels aucun donneur HLA identique n'est trouvé est de 30%. Il est alors possible de choisir un donneur haplo-identique dans la famille ou d'envisager un donneur avec une compatibilité HLA 9/10 sur le fichier, voire de s'orienter sur un sang placentaire.(11)

I.6.2. Statut CMV

Une sérologie CMV est réalisée chez le donneur et chez le receveur. Il existe un risque non négligeable de primo-infection ou de réactivation d'infection par le CMV après une allogreffe de CSH qui représente une complication sérieuse pouvant être grave, augmentant la morbi-mortalité et diminuant la qualité de vie des patients.

Les statuts possibles sont les suivants, par ordre de gravité :

- **Donneur et receveur CMV négatifs** : pas de précaution particulière
- **Donneur négatif et receveur positif** : il y a un risque de réactivation du virus => risque intermédiaire
- **Donneur et receveur positifs** : risque de réactivation du virus => risque intermédiaire
- **Donneur positif au CMV et receveur négatif au CMV** : il y a un risque que ce virus soit transmis au receveur qui pourra alors déclencher une infection CMV => haut risque

Il est impératif de suivre la réplication de ce virus en réalisant une analyse par PCR (Réaction de Polymérisation en Chaîne) de la charge virale et la sérologie des anticorps anti CMV. Ce suivi virologique est recommandé de façon hebdomadaire au moins jusqu'au 100^{ème} jour post greffe. Il peut être prolongé de 6 à 12 mois en cas de GVH.

Pour les infections précoces les facteurs suivants peuvent être des facteurs de risque selon la SFGM-TC (24) :

- Receveur séropositif
- Greffe myéloablative
- Greffe de sang placentaire
- GVH

En plus des facteurs ci-dessus, un antécédent d'infection à CMV est un facteur de risque d'infection tardive.

I.6.3. Incompatibilité ABO

L'incompatibilité entre les groupes sanguins ABO du donneur et du receveur n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une allogreffe de CSH.

Les incompatibilités ABO sont classées en 3 catégories : majeure, mineure et bidirectionnelle. Les principales complications d'une transplantation ABO incompatible sont l'hémolyse des hématies au moment de la perfusion du greffon, le retard de prise de greffe des hématies et l'érythroblastopénie.(25)

I.7. Etapes de l'allogreffe

Une fois le donneur HLA compatible trouvé, l'allogreffe de CSH est composée des étapes décrites dans la figure 3.

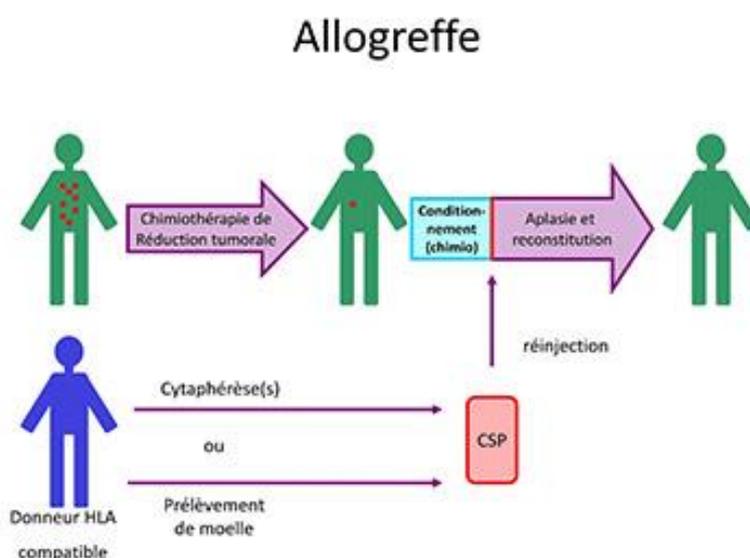


Figure 3 : Les étapes de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Source : CHRU Tours, Cancérologie, les greffes de moelles (26)

Au cours du mois qui précède la greffe, le patient doit réaliser un bilan complet de faisabilité pour s'assurer qu'il puisse recevoir cette intervention en termes de tolérance de la greffe et des éventuelles complications. Ce bilan comprend un examen sanguin complet et des examens des différents organes : cœur, foie, rein, poumons...(27)

Le patient sera hospitalisé pour une **durée d'environ 5 à 6 semaines**, afin de réaliser l'allogreffe de CSH et les surveillances qui y sont associées. Cette hospitalisation a lieu dans un centre spécialisé, en chambre stérile et en isolement afin de protéger le patient des infections.(11,28)

I.7.1. Recueil des cellules du donneur

Les CSH peuvent être recueillies selon deux protocoles différents (19,20,29) :

- **Directement dans la moelle osseuse** :

Le donneur est hospitalisé pendant 48 à 72 heures, pour réaliser une ponction de l'os iliaque sous anesthésie générale au bloc opératoire. Des antalgiques pourront être prescrits pour éviter les douleurs post-opératoires au point de ponction. La moelle osseuse se reconstitue rapidement après l'intervention.

- **Par prélèvement sanguin : apherèse**

Pendant les 5 jours qui précèdent le prélèvement, le donneur reçoit des injections sous cutanées de G-CSF ayant pour rôle d'augmenter la prolifération des CSH et de faciliter leur migration de la moelle osseuse vers le sang périphérique. Une cytaphérèse d'une durée de 3 à 4 heures permet de recueillir ces cellules par séparation des autres composants sanguins et de réinjecter le sang au donneur. Une à deux séances de cytaphérèse espacées de 24 heures peuvent être nécessaires en fonction de la quantité de cellules demandées par le médecin (déterminée en fonction du poids du receveur) et de la quantité de cellules qui peut être recueillie chez le donneur. L'hospitalisation n'est pas nécessaire pour cette technique. Des douleurs osseuses peuvent apparaître pendant les jours qui suivent la cytaphérèse.

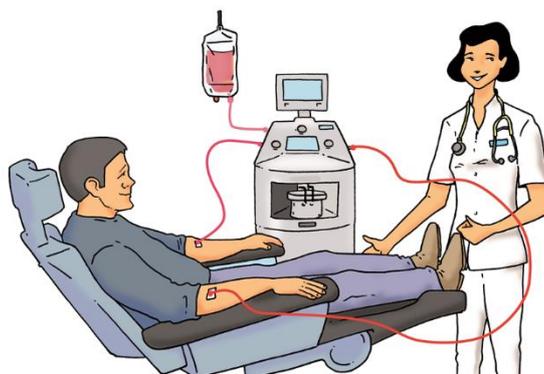


Figure 4 : La cytaphérèse

Source : SFGM-TC (30)

Le prélèvement des CSH a lieu le même jour que l'allogreffe pour les donneurs intrafamiliaux ou sur fichier. La **conservation** de ces cellules se fait entre **2°C et 8°C pendant 72h**, ce qui permet leur acheminement jusqu'au receveur même si le prélèvement du donneur a lieu à l'étranger (transport par avion). Avec l'apparition de la COVID19, les greffons recueillis ont dû être congelés par précaution. En effet, il a fallu envisager la situation où le receveur était positif à la COVID19 alors que le prélèvement du donneur avait eu lieu, ce qui aurait induit de repousser la ré-administration des CSH.

Dans les cas particuliers des CSH recueillies à partir du sang de cordon, ces dernières sont conservées par congélation dans de l'azote liquide dans une banque de don jusqu'à l'administration au receveur.

I.7.2. Conditionnement

Cette étape a lieu à l'hôpital dans une chambre à atmosphère protégée en raison du risque infectieux post conditionnement. Il s'agit de préparer le receveur à recevoir le greffon en réalisant une chimiothérapie de conditionnement qui peut être associée à une radiothérapie (irradiation corporelle totale) et/ou une immunothérapie. Il existe plusieurs types de conditionnement en fonction du type du greffon, de la pathologie, des comorbidités et de l'âge du patient qui s'étalent en général sur une durée de 7 à 10 jours. Le but est de détruire la moelle osseuse du receveur et de supprimer les défenses immunitaires de celui-ci afin de réduire le risque de rejet du greffon et de favoriser la prise de la greffe (rôle immunosuppresseur : lymphotoxicité). Le conditionnement a également un rôle antitumoral (myélotoxicité) en contribuant à éliminer au maximum les cellules cancéreuses (traiter la maladie résiduelle).(11)

Tableau 1 : Les différents types de conditionnement

	Conditionnement myéloablatif ou conditionnement standard	Conditionnement non myéloablatif ou conditionnement atténué	Conditionnement séquentiel ou conditionnement intermédiaire
Toxicité	Importante	Atténuée	Importante
Indication et risque de complications	Source de complications élevées Sujet jeune <40 ans sans comorbidités	Moins de risque de complications Sujet âgé ou personne ne pouvant pas supporter un conditionnement myéloablatif ou avec comorbidités	Source de complications élevées Maladie évolutive

Les complications pouvant apparaître pendant et après cette étape sont liées à la toxicité du protocole de chimiothérapie et au risque infectieux.

I.7.3. Perfusion veineuse des cellules souches du greffon

L'administration du greffon de CSH se fait par perfusion veineuse.

Avant d'administrer le greffon, il est impératif de réaliser :

- Un contrôle d'identité au lit du patient, qui doit être conforme à celle noté sur la poche de transfusion, et de la concordance des documents
- Le contrôle des constantes (monitorage)

Pendant la perfusion, il est impératif de réaliser :

- Une surveillance accrue et continue pendant les 15 premières minutes
- Une surveillance des constantes toutes les 15 minutes pendant la première heure puis toutes les 30 minutes pendant la deuxième heure

A la fin de la perfusion, il est nécessaire de :

- Prendre les constantes
- Garder la poche et les documents de traçabilité au moins 24 heures au réfrigérateur
- Faire la traçabilité dans le dossier du patient

I.7.4. Aplasie médullaire

Elle se définit par une concentration en polynucléaires neutrophiles $<0,5$ G/L. Les polynucléaires neutrophiles font partie du système immunitaire et interviennent dans la lutte contre les infections bactériennes. Elle dure environ 15 à 40 jours et nécessite une couverture contre les infections par des prophylaxies anti-infectieuses probabilistes à larges spectres. Elle correspond au temps nécessaire aux CSH du donneur pour s'installer et fonctionner afin de produire les globules blancs.

Des transfusions de culot de globules rouges et de plaquettes peuvent être nécessaires en lien avec l'anémie et la thrombopénie qu'elle peut induire.

Après la sortie d'aplasie, le patient peut toujours être confronté à un certain nombre de complications post greffe.

I.7.5. Surveillance

Dans les semaines qui suivent l'allogreffe, il faut surveiller l'apparition des complications liées au conditionnement, à l'aplasie, à la greffe et aux médicaments prescrits post greffe (effets secondaires et tolérance). Dès l'apparition d'une des complications, une prise en charge spécifique est enclenchée. Ce suivi est quotidien dans les semaines qui suivent la greffe, puis s'espace petit à petit. Il est assuré par l'hématologue, les infirmiers, les infirmiers de greffe, le pharmacien hospitalier...

I.8. Complications à court terme (avant J100)

Des complications liées au conditionnement et aux médicaments prescrits en post greffe peuvent apparaître rapidement comme :

- Nausées, vomissements, diarrhées
- Modification du goût

- Asthénie
- Alopécie
- Aplasie médullaire (risques infectieux, hémorragique, anémique)
- Cystite hémorragique
- Toxicité rénale liée aux molécules de chimiothérapies et/ou aux antibiotiques et antifongiques
- Toxicité cardiaque à type de troubles du rythme ou de péricardites en lien avec la chimiothérapie
- Toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle aigüe, pneumopathie immunoallergique
- Toxicité cutanée

I.8.1. Mucites

Les mucites sont liées à la chimiothérapie et correspondent à une inflammation qui peut conduire à des ulcérations des muqueuses qui tapissent la cavité buccale et l'intestin. Leur caractère douloureux peut entraîner rapidement une dénutrition et une perte de poids car le patient peut se retrouver dans l'incapacité de s'alimenter (mise en place d'une nutrition parentérale ou si l'atteinte le permet une nutrition entérale est prioritairement envisagée).

Leur survenue est plus fréquente en cas de chimiothérapie haute dose car le risque d'apparition de cet effet dépend des molécules de chimiothérapie, de la dose et de la durée. D'autres facteurs peuvent les favoriser : sexe féminin, âge >50 ans, mauvaise hygiène dentaire (soins dentaires à réaliser avant la greffe) ...

En général, la prévention des mucites repose sur des bains de bouche à base de sérum bicarboné 1,4% instaurés dès le début du conditionnement et à réaliser plusieurs fois par jour. Leur prise en charge repose en plus des bains de bouche sur l'administration d'antalgiques à base de morphine en cas de mucites douloureuses. Il est possible de prescrire de l'aciclovir en préventif ou en curatif en cas de mucite herpétique.(31)

I.8.2. Maladie veino-occlusive du foie (MVO)

Elle est plus fréquente lors d'un conditionnement myéloablatif faisant intervenir une irradiation corporelle totale (complicque 10 à 20% de ce type d'allogreffe). Elle conduit au décès dans 50% des cas.(10)

Les signes cliniques sont variés et résultent d'une atteinte endothéliale des veines hépatiques :

- Hépatomégalie douloureuse
- Prise de poids
- Ascite
- Cholestase ictérique, cytolyse, insuffisance hépatocellulaire avec syndrome hémorragique

Sa prévention repose principalement sur un traitement à base d'acide ursodésoxycholique voire sur la mise en place d'une héparinothérapie si le patient présente des antécédents thrombotiques. Son traitement curatif repose sur la prescription de défibrotide pendant au moins 21 jours qui est un mélange d'oligonucléotides ayant des effets antithrombotiques.(32,33)

I.8.3. Complications infectieuses

Elles sont essentiellement liées à l'aplasie profonde et de longue durée post conditionnement. Elles peuvent être précoces ou tardives car après la sortie d'aplasie, le patient est toujours à risque de faire une infection. Il faut environ 6 mois post greffe pour reconstituer des défenses immunitaires efficaces (immunité spécifique lymphocytaire) voir plus en fonction des situations, notamment 1 à 2 ans si les immunosuppresseurs sont poursuivis. La majorité des patients perdent également leur immunité vaccinale acquise au cours de l'enfance et acquièrent difficilement celle du donneur.

Le patient est exposé à un risque d'infections bactériennes et fongiques. Le point de départ des infections bactériennes est essentiellement digestif, urinaire ou cutané en lien avec la flore commensale et la baisse des défenses immunitaires. Concernant les points d'entrée digestif et urinaire, ce sont des bacilles gram négatifs de type Entérobactéries qui sont le plus fréquemment à l'origine d'infections. Concernant les points d'entrée cutanés et muqueux, ce sont des cocci gram positifs à type de Staphylocoques et de Streptocoques qui sont le plus fréquemment responsables d'infections. Les autres infections opportunistes pour lesquelles le patient sera fragilisé sont : l'aspergillose, la pneumocystose, le CMV, la grippe, l'adénovirus, l'herpès virus surtout en cas de GVH aiguë ou chronique en lien avec la corticothérapie systématique concomitante.(11)

Leur prise en charge repose sur des surveillances clinique et biologique ainsi que sur la mise en place de prophylaxies anti-infectieuses à larges spectres, antifongiques et antivirales.

I.8.4. Rejet de greffe

Le rejet de greffe est rare (<1%), car le système immunitaire du donneur a été éliminé par le conditionnement entraînant une lymphodéplétion.(10)

Cette complication peut amener à réaliser une deuxième greffe. Le chimérisme qui correspond à la proportion de cellules du donneur dans le sang et la moelle du receveur, est le témoin de la prise de greffe et est évalué régulièrement.

I.8.5. Maladie du greffon contre l'hôte (GVH aigüe)

Cette complication immunologique est observée chez 50% des receveurs de greffe HLA-identique issue de la fratrie et 80% des receveurs de greffe issue de donneur non apparenté. On parle de GVH aigüe lorsque cette complication apparaît dans les 3 mois qui suivent la greffe.(19)

La physiopathologie mise en jeu se traduit par une réaction des cellules immunocompétentes du donneur présentes dans le greffon (lymphocytes T matures activés par les cellules présentatrices d'antigènes) contre les cellules du receveur. Les signes cliniques sont d'intensité variable en fonction de la gravité de la réaction et touchent principalement les cellules à multiplication rapide : manifestations cutanées et au niveau des muqueuses, digestive et hépatique.(11)

La prise en charge est spécifique et va dépendre du grade de la GVH selon la classification de GLUCKSBERG-THOMAS. Cette classification prend en compte l'étendue et l'intensité des lésions. Elle permet dans un premier temps de définir un stade par organe puis un grade sur lequel repose les modalités de prise en charge.

Tableau 2 : GVH aigüe - Classification de GLUCKSBERG-THOMAS par organe

Stade	Peau	Foie	Tube digestif
1	Rash cutané touchant moins de 25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µmol/L)	Diarrhées > 500 mL/jour
2	Rash cutané touchant 25 à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µmol/L)	Diarrhées > 1000 mL/jour
3	Rash cutané touchant plus de 50% de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µmol/L)	Diarrhées > 1500 mL/jour
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine > 15 mg/dl (>255 µmol/L)	Diarrhées > 1500 mL/jour + douleurs abdominales +/- iléus

Tableau 3 : GVH aigüe - Attribution du grade de GLUCKSBERG selon le tableau 2

Grade GLUCKSBERG	Stade peau	Stade foie	Stade tube digestif
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

La prise en charge du grade I consiste en une surveillance accrue de l'évolution et l'application de dermocorticoïdes cutanés. A partir du grade II, le traitement de référence comprend des corticoïdes administrés par voie orale ou intraveineuse à forte dose. La morbi-mortalité augmente de façon importante en cas de corticorésistance et en présence d'un grade III-IV. Une GVH digestive est **une urgence thérapeutique et diagnostique** qui implique une hospitalisation en urgence, une mise au repos du tube digestif avec mise en place d'une nutrition parentérale et une corticothérapie par voie intraveineuse.

La corticorésistance est définie par :

- Une GVH en progression après 3 jours de traitement
- Une GVH persistante au bout de 7 jours de traitement
- Une réponse incomplète au 14^{ème} jour de traitement

La prévention de cette complication repose sur le traitement immunosuppresseur du patient, mais également sur le choix d'un donneur ayant la meilleure compatibilité HLA possible.

Il existe des facteurs de risque qui sont associés à un risque accru de GVH aigüe : (34)

- Source du greffon
- Incompatibilité HLA ou donneur non apparenté
- Donneur féminin et receveur masculin
- Intensité du traitement de conditionnement ou irradiation corporelle totale
- Intervention après la greffe qui consiste à injecter les lymphocytes du donneur
- Age avancé du receveur

I.9. Complications à long terme (après J100)

I.9.1. GVH chronique

Cette complication est observée chez 35 à 50% des receveurs de greffe issue d'un donneur HLA-identique de la fratrie et dans 60 à 70% des receveurs de greffe issue d'un donneur non apparenté. Elle survient plus de 3 mois après la greffe de CSH. La GVH chronique peut survenir d'elle-même, après une GVH aiguë ou même après la résolution d'une GVH aiguë.(19) Elle augmente considérablement le risque de morbi-mortalité de ces patients et altère de façon importante leur qualité de vie.

Les manifestations cliniques s'apparentent à celles des maladies auto-immunes et peuvent toucher la peau, les muqueuses, les poumons, les yeux, le tube digestif, le foie et d'autres organes. La physiopathologie mise en jeu semble résulter de la reconnaissance de certains antigènes du receveur par les lymphocytes T allo-réactifs du donneur et d'une production d'allo-anticorps par les lymphocytes B. Toutefois, cette physiopathologie n'est pas entièrement élucidée.(11)

Sa classification repose sur l'étendue et l'intensité de l'atteinte : légère, modérée et sévère (selon les critères NIH : National Institutes of Health). Dans un premier temps, on définit un score en fonction de l'organe atteint puis un score global.(35)

Tableau 4 : Gradation de la GVH chronique par organe

Score	0	1	2	3
	Pas de symptomatologie	Symptômes légers, sans gêne	Symptômes modérés avec gêne partielle	Symptômes sévères avec anomalies à l'examen clinique et gêne importante

Tableau 5 : Evaluation du pronostic et de la sévérité de la GVH chronique

Sévérité	Conditions
Bas risque	Atteinte de score 1 d'un ou deux organes Atteinte pulmonaire exclue
Risque intermédiaire	Atteinte de score ≥ 2 d'un organe OU atteinte de score 1 de deux ou trois organes OU atteinte pulmonaire de score 1
Haut risque	Atteinte de score 3 d'un organe au moins OU atteinte pulmonaire de score 2 ou 3

Il existe des facteurs de risque qui augmentent le risque de GVH chronique : (34)

- Source de CSH : les CSH du sang périphérique présentent un risque plus élevé que les CSH de la moelle osseuse, les CSH du sang de cordon sont moins susceptibles d'entraîner une GVH chronique
- Incompatibilité HLA ou donneur non apparenté
- Antécédent de GVH aigüe
- Age avancé du receveur
- Age avancé du donneur
- Donneur féminin et receveur masculin

I.9.2. Rechute

Dans 10 à 40% des cas d'allogreffe de CSH, une rechute de la maladie se produit. Elle est due à une réponse insuffisante des lymphocytes T allo-réactifs du donneur pour contrôler une maladie agressive ou réfractaire à la chimiothérapie (effet GVL : immunothérapie antitumorale).

Les résultats attendus de l'allogreffe sont très variables en fonction de la maladie causale (cause maligne ou non maligne), du statut de l'hémopathie avant la greffe (contrôlée ou évolutive), de l'intensité du conditionnement, de l'âge du receveur, des comorbidités, du type de donneur.

I.10. Autres complications

I.10.1. La douleur

Des douleurs aigües ou chroniques peuvent se manifester chez les patients allogreffés. Elles peuvent être dues à des nausées, des céphalées, des mucites, des douleurs abdominales, hépatiques, au niveau des glandes salivaires...Les douleurs aigües sont plus ou moins longues et transitoires, alors que les douleurs chroniques s'installent et durent. Leur prise en charge repose sur l'administration d'antalgiques. Il peut être proposé aux patients d'avoir recours à la sophrologie, à la relaxation voire à l'hypnose pour les soulager.

I.10.2. La stérilité

La chimiothérapie lors de la phase de conditionnement peut, en fonction de sa toxicité sur les cellules reproductrices, entraîner un risque de stérilité à long terme. Par mesure préventive, la conservation des ovocytes et des spermatozoïdes est proposée aux patients.

I.10.3. Néoplasie

Des effets plus tardifs pourront éventuellement survenir comme l'apparition de cancers secondaires liés aux traitements lors de la phase de conditionnement et à la prescription prolongée d'immunosuppresseurs.

I.10.4. Autres

Si on les compare à la population générale, les patients allogreffés sont plus à risque de complications :

- Cardiovasculaires : respect des règles hygiéno-diététiques et surveillance de la surcharge pondérale
- Endocriniennes : hypothyroïdie, ostéoporose
- Ophtalmiques : cataracte
- Dentaires : anomalie de l'émail des dents

II. Prise en charge thérapeutique du patient allogreffé

Le patient allogreffé, se voit prescrire un grand nombre de médicaments post greffe. L'ensemble de ces traitements sont indispensables afin d'assurer la réussite de la greffe, de diminuer le risque de complications liées à celle-ci, et pour certains d'aider à la tolérance des effets toxiques de certaines molécules ou de la greffe.

En plus des traitements, les règles hygiéno-diététiques jouent un rôle fondamental dans la prévention des infections, ainsi que l'ensemble des recommandations pouvant être faites au patient lors de son retour à domicile.

Il est important de sensibiliser les patients sur leur traitement afin d'obtenir une bonne adhésion thérapeutique. De plus, aucune prise de médicament n'est anodine, et il est important d'être vigilant sur les risques d'interactions médicamenteuses entre chaque molécule.

Les médicaments pouvant être prescrits au cours de l'hospitalisation qui suit l'allogreffe et à la sortie des patients sont présentés ci-dessous.

L'ordonnance type de sortie du patient allogreffé retournant à domicile est présentée en annexe 1.

II.1. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs vont avoir deux rôles importants :

- Limiter le risque de GVH
- Empêcher le rejet du greffon

Les plus couramment prescrits dans l'allogreffe de CSH sont les inhibiteurs de calcineurines dont la ciclosporine, les antimétabolites comme le mycophénolate mofétil, ou le méthotrexate et les corticoïdes comme la prednisone.

Les immunosuppresseurs sont à prendre à heure fixe et toujours dans les mêmes conditions. Ils peuvent être dosés dans des laboratoires de pharmacocinétique et leur posologie sera adaptée en fonction de leur concentration sanguine.

La SFGM-TC recommande dans les greffes à conditionnement myéloablatif, une prise en charge prophylactique de la GVH par les inhibiteurs de calcineurine en combinaison avec le méthotrexate. Le schéma d'administration du méthotrexate recommandé est, par voie intraveineuse, de 15mg/m² à J+1 post greffe puis trois doses de 10mg/m² à J+3, J+6 et J+11.(36)

Pour les greffes à conditionnement non myéloablatif, les inhibiteurs de la calcineurine sont utilisés en combinaison avec le mycophénolate mofétil.

Inhibiteurs de calcineurines :

Les inhibiteurs de calcineurines sont les immunosuppresseurs centraux de l'allogreffe de CSH. Ils exercent leur rôle en inhibant l'action de la calcineurine ce qui induit une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (notamment d'interleukine 2) et inhibent les réactions immunitaires à médiation cellulaire.

La molécule la plus utilisée dans la prise en charge thérapeutique des patients allogreffés est la ciclosporine. Avant de commencer un traitement par ciclosporine il faut s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique sévère et d'hypomagnésémie.

Le traitement est débuté par voie intraveineuse la veille de la greffe à une posologie de 3 mg/kg/jour. Après la sortie d'aplasie un relai per os à la posologie de 6 mg/kg/jour est réalisé. La ciclosporine est prescrite pour une durée de 3 à 6 mois et le traitement est arrêté progressivement par décroissance. Selon la SFGM-TC, la décroissance débute dès le J100 avec pour objectif l'arrêt définitif vers le 6^{ème} mois post greffe pour les patients n'ayant pas présenté de GVH aigüe. En cas d'hémopathie non maligne, décroissance à partir du 6^{ème} mois pour un arrêt vers le 9^{ème} mois pour les patients n'ayant pas présenté de GVH. Concernant les patients ayant présenté une GVH aigüe, la décroissance sera réalisée progressivement après l'arrêt de la corticothérapie.(36)

Il est à noter que les gélules de ciclosporine ont une odeur forte et désagréable pouvant être une source de non adhésion thérapeutique. C'est pourquoi il est conseillé au patient de déconditionner les gélules de leur blister 30 minutes avant la prise. Ce traitement nécessite une **prise régulière à heure fixe répartie en deux prises par jour.**

La ciclosporine est un médicament à **marge thérapeutique étroite** et fait l'objet d'un dosage sanguin toutes les semaines, ce qui permet d'adapter la posologie en fonction des concentrations sanguines obtenues. L'objectif de ce suivi est de s'assurer que cette concentration plasmatique soit dans l'intervalle de concentrations souhaitées afin d'éviter un sous-dosage associé à un risque d'inefficacité et d'éviter un surdosage associé à un risque d'exposition aux effets toxiques de la molécule. Ces dosages sanguins permettent aussi d'identifier une mauvaise adhésion thérapeutique du patient s'illustrant par des concentrations sanguines en dessous des valeurs seuils. L'objectif est d'obtenir une concentration résiduelle (avant la prise) autour de 150 à 200 mg/L.

Situations d'adaptation des doses :

- Les doses de ciclosporine sont à adapter à la fonction rénale du fait de sa composante néphrotoxique
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, une augmentation de l'exposition à la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois peut être observée
- La ciclosporine est métabolisée à 68% par le CYP3A4, une vigilance est nécessaire lors de la prescription d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants de ce cytochrome
- Elle est également métabolisée par la P-gp : vigilance avec les inhibiteurs et inducteurs de ce transporteur d'efflux

De nombreux médicaments, aliments ou plantes peuvent interagir avec la ciclosporine. C'est pourquoi, une recherche d'interactions médicamenteuses doit être réalisée concernant l'ensemble des traitements prescrits et pris par ces patients en tenant compte des traitements de la greffe, des traitements des pathologies chroniques s'ils existent et de l'automédication.

Le tableau 6 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant la ciclosporine (liste non exhaustive).

Tableau 6 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être source d'interactions médicamenteuses en cas d'association avec la ciclosporine

Médicaments associés à la ciclosporine	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Médicaments néphrotoxiques (aminosides, inflammatoires stéroïdiens...) anti-non	Majoration de la toxicité rénale	Surveillance régulière de la fonction rénale et adaptation des doses à celle-ci
Rifampicine	Diminution de la concentration sanguine de la ciclosporine	Augmentation des doses de ciclosporine et dosage pharmacologique
Octréotide	Diminution de la concentration sanguine de la ciclosporine	Augmentation des doses de ciclosporine et dosage pharmacologique régulier
Substrats du CYP3A4 et de la P-gp (Exemple : statine)	La ciclosporine est un inhibiteur de CYP3A4 et de la P-gp pouvant augmenter l'exposition aux substrats de ce cytochrome et transporteur d'efflux	Surveillance des effets secondaires et toxicités des molécules substrats

Médicaments associés à la ciclosporine	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Lercanidipine	Augmentation des concentrations sanguines de ces deux molécules	Espacer la prise de ces deux traitements d'un intervalle minimum de 3h
Posaconazole Voriconazole	Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. La ciclosporine est fortement métabolisée par le CYP3A4 et inhibe également fortement ce cytochrome	<u>Contrôle stricte de la fonction rénale</u> Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine Adaptation des doses (<u>diminution de la dose de ciclosporine d'un tiers</u>)
Pamplemousse	Le pamplemousse inhibe le CYP3A4 qui métabolise la ciclosporine : augmentation de l'exposition aux toxicités de la ciclosporine ⇒ Contre-indication	Ne pas consommer de pamplemousse
Millepertuis	Le millepertuis induit le CYP3A4 qui métabolise la ciclosporine : diminution de l'exposition à la ciclosporine et diminution de son efficacité ⇒ Contre-indication	Ne pas consommer de millepertuis
Vaccins vivants atténués	⇒ Contre-indication	

Ses principaux effets secondaires qui peuvent être surveillés cliniquement et biologiquement sont les suivants :

- Tremblements, sensation de fourmillements aux extrémités
- Hirsutisme, réactions cutanées, hypertrophie gingivale
- Risque d'infection
- Troubles digestifs
- Hypertension artérielle
- Hypomagnésémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hyperkaliémie
- Toxicité rénale et hépatique.

La ciclosporine peut induire l'apparition de cancers cutanés, c'est pourquoi il est conseillé aux patients de ne pas s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection solaire.(37)

Antimétabolites :

Le mycophénolate mofétil est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, ce qui aboutit à une inhibition de la synthèse d'ADN.

Cette molécule est indiquée dans la prévention du rejet aigu d'organes en cas de transplantation rénale, cardiaque ou hépatique. Elle ne possède pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prévention du rejet de greffe chez les patients recevant une greffe de CSH. Le traitement est prescrit dans les indications de l'AMM par voie orale en deux prises par jour, espacées de 12 heures d'intervalle. Dans l'allogreffe, le traitement est initié par voie intraveineuse avec un relais par voie orale dans les semaines suivantes, en trois prises par jour pendant 1 mois, puis la posologie est diminuée progressivement en deux prises par jour puis une prise par jour jusqu'à l'arrêt.

Pour diminuer sa toxicité digestive, on recommande de le prendre au cours du repas. Cette molécule expose le patient à un risque de cancers cutanés. Il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant les heures les plus chaudes et sans protection solaire efficace (crème solaire indice UV 50, vêtements couvrants). Il a également un effet tératogène, ce qui implique qu'il ne faut pas ouvrir les gélules ou écraser les comprimés.

En pratique, la concentration sanguine n'est pas forcément dosée. La réalisation de ce dosage permet de visualiser si le patient est exposé à un risque de toxicité ou de sous efficacité, et de corriger ce risque en adaptant les doses aux concentrations sanguines. Ceci permet également, de façon subjective, de visualiser l'adhésion thérapeutique du patient.

De nombreux médicaments et plantes peuvent interagir avec cette molécule. Les associations médicamenteuses qui nécessitent le plus fréquemment une vigilance avec le mycophénolate mofétil sont listées ci-dessous (liste non exhaustive) :

- Molécules **interférant avec le cycle entéro-hépatique** du mycophénolate mofétil (antibiotiques, **ciclosporine**, cholestyramine). Ces molécules peuvent entraîner une **diminution de l'efficacité** du mycophénolate mofétil
- Vigilance lors de l'administration concomitante du mycophénolate mofétil et de l'aciclovir ou de sa prodrogue : augmentation de la concentration sanguine de l'antiviral. En cas d'insuffisance rénale, on observe une augmentation de la concentration sanguine de ces deux molécules, il semblerait y avoir une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale
- Vigilance lors de l'administration concomitante avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui sont susceptibles de diminuer l'exposition au mycophénolate mofétil

L'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients traités par mycophénolate mofétil.

Ses principaux effets secondaires sont : (38)

- Toxicité digestive (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
- Toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, neutropénie, pancytopénie)
- Risque d'infections, affections respiratoires
- Tremblements
- Vertiges
- Hyperlipidémie, hyperglycémie.

Les corticoïdes :

La prednisone exerce son action immunosuppressive en inhibant l'immunité cellulaire qui découle de l'inhibition des gènes codant pour les cytokines, induisant une diminution de la prolifération des lymphocytes T.

Chez les **patients recevant une greffe de CSH et présentant une GVH**, il est nécessaire d'avoir une corticothérapie forte dose en fonction du grade de la GVH, c'est le traitement de référence. Il n'existe pas de consensus sur la rapidité de la décroissance des corticoïdes chez ces patients. Les corticoïdes sont prescrits à la dose de 2 mg/kg et sur une longue durée. Le protocole de décroissance est propre à chaque patient en fonction de sa réponse et de l'amélioration de l'état clinique et il peut être adapté au fur et à mesure. La prescription de prednisone **2 mg/kg** dans les GVH est **répartie en deux prises per os** (matin et midi). Puis diminution par palier de 10 mg dès que l'état clinique du patient le permet. On commence par diminuer la dose du midi en laissant celle du matin fixe, puis diminution de la dose du matin de façon plus progressive jusqu'à l'arrêt (en général prescription des corticoïdes sur deux, trois mois). Cette décroissance progressive des doses permet d'éviter l'effet rebond et la réapparition des symptômes de la GVH. Il est recommandé de prendre les comprimés au cours du repas pour diminuer la toxicité digestive.

Dans les cas de GVH de grade III-IV ou dès qu'il y a une atteinte digestive, la corticothérapie mise en place repose sur le même principe que présenté ci-dessus, mais l'initiation se fait par voie intraveineuse avec un relais per os réalisé dès que possible.

De nombreux médicaments, aliments ou plantes peuvent interagir avec la prednisone. Le tableau 7 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant la prednisone (liste non exhaustive).

Tableau 7 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses avec la prednisone

Médicaments associés à la prednisone	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Majoration du risque hémorragique	Surveillance clinique et biologique
Inhibiteurs puissants CYP3A4 et P-gp	Augmentation de la concentration sanguine de prednisone induisant un risque élevé de syndrome cushingoïde	Eviter cette association. Surveillance clinique et biologique
Inducteurs CYP3A4	Diminution de l'efficacité de la corticothérapie	Adaptation des doses si besoin et surveillance de l'efficacité du traitement
Hypokaliémiants	Majoration du risque de troubles de rythme	Surveillance clinique
Médicaments torsadogènes	Augmentation du risque de torsade de pointe	Surveillance clinique
Fluoroquinolones	Majoration du risque de tendinopathie	Surveillance clinique
Topiques gastro-intestinaux, antiacides	Diminution de l'absorption digestive de la prednisone	Espacer les prises
Pamplemousse	Inhibiteur du CYP3A4 exposant à un risque élevé des effets secondaires de la corticothérapie	Surveillance clinique et biologique
Millepertuis	Inducteur du CYP3A4 exposant à un risque d'inefficacité de la corticothérapie	Surveillance clinique et biologique
Vaccins vivants atténués	⇒ Contre-indication	

Les corticoïdes exposent les patients allogreffés, déjà immunodéprimés, à un risque important d'infections fongiques. **A l'initiation de la corticothérapie**, un antifongique azolé est prescrit systématiquement (le posaconazole). Pour pallier aux nombreux effets secondaires induits par la corticothérapie, le potassium, le calcium, la vitamine D3 et l'acide risedronique sont prescrits de façon concomitante.

Les principaux effets secondaires sont :

- Prise de poids, œdèmes, tremblements, hirsutisme
- Hypertension artérielle, diabète induit, la dyslipidémie, ostéoporose
- Troubles du sommeil
- Augmentation du risque infectieux
- Fonte musculaire, redistribution des graisses
- Hypokaliémie et hypocalcémie

Une surveillance clinique et biologique de ces effets secondaires est mise en place. De plus, un régime alimentaire limitant les apports en sel et en sucre pourra être proposé.

Une vigilance particulière est apportée aux patients diabétiques et hypertendus, car la corticothérapie peut déséquilibrer un diabète stabilisé ou une maladie hypertensive contrôlée.(39)

II.2. Prophylaxies anti-infectieuses

Après la chimiothérapie de conditionnement, les patients se retrouvent en aplasie durant plusieurs semaines. Pendant toute cette période, les patients sont à risque élevé de contracter une infection bactérienne, virale ou fongique. Il s'avère nécessaire de prévenir ce risque par des traitements médicamenteux afin d'éviter une infection sévère chez ces patients relativement fragilisés, pouvant conduire au décès.

Ce risque perdure jusqu'à la reconstitution de l'immunité spécifique lymphocytaire à partir des CSH du greffon qui peut aller jusqu'à 1 ou 2 ans post greffe voire plus longtemps si les immunosuppresseurs sont poursuivis.(11)

II.2.1. Prophylaxies anti-bactériennes

Pendant l'aplasie :

Les trois portes d'entrée principales de contamination bactérienne sont digestive, urinaire et cutanée. Les principaux germes à cibler par une antibiothérapie probabiliste à large spectre sont les Entérobactéries, les Staphylocoques et les Streptocoques qui font partie de la flore commensale. Des bactéries opportunistes, telles que *Pseudomonas aeruginosa* sont également à cibler par l'antibiothérapie du fait de leur caractère pathogène pouvant entraîner des infections sévères et potentiellement graves.

Lorsque le patient va présenter de la fièvre, une antibiothérapie est débutée rapidement en probabiliste après la réalisation des prélèvements bactériens avec de la pipéracilline et du tazobactam. Si le patient présente des antécédents de bactéries multirésistantes c'est l'imipénème cilastatine qui est prescrit. On **ré-évalue secondairement** l'antibiothérapie en

fonction de l'amélioration clinique et du résultat de l'antibiogramme. Cette antibiothérapie est prescrite sur une durée plus ou moins longue.

Après la sortie d'aplasie :

Phénoxyméthylpénicilline :

La phénoxyméthylpénicilline est prescrite systématiquement à la posologie de 1MUI deux fois par jour par voie orale pendant au moins 1 an à 2 ans. Elle est en général interrompue après le protocole de revaccination ou maintenue en cas de GVH chronique. (40)

Cet antibiotique appartient à la famille des bêta-lactamines. Il exerce son action en inhibant la synthèse du peptidoglycane (inhibition compétitive avec le substrat par analogie de structure), un composant essentiel de la paroi des bactéries. Il s'agit d'une pénicilline à action bactéricide, temps dépendante avec un effet inoculum et de spectre étroit. Elle cible les coques et bacilles gram positifs et elle est sensible aux pénicillinases (pas d'action sur les Staphylocoques produisant des pénicillinases et les bacilles gram négatifs). Elle est prescrite dans la prise en charge des patients recevant une greffe de CSH pour prévenir les infections par des germes encapsulés d'origine digestive comme *Streptococcus pneumoniae*.

L'administration de méthotrexate chez un patient traité par phénoxyméthylpénicilline est déconseillée car les pénicillines inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate, ce qui expose les patients à une augmentation des effets et de la toxicité hématologique de celui-ci. Cette molécule expose à un risque d'encéphalopathie surtout en cas d'insuffisance rénale ou de surdosage. Des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* ont également été rapportées avec cet antibiotique.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : encéphalopathie, prurit, rash cutané, troubles digestifs, trouble de la coagulation et toxicité hématologique. Une surveillance clinique et biologique adaptée permet un bon contrôle de ces effets.(41)

Spiramycine :

Elle est prescrite au long cours à la posologie de 3 MUI deux fois par jour par voie orale (de préférence en dehors des repas) pour la prévention des infections bactériennes notamment par *Streptococcus pneumoniae*, chez les patients allergiques aux pénicillines contre-indiquant la prescription de phénoxyméthylpénicilline. Elle appartient à la famille des macrolides, antibiotique bactériostatique lentement bactéricide, concentration dépendant.

Son spectre d'action concerne les bactéries gram positifs, certaines bactéries gram négatifs et les résistances bactériennes sont généralement de type plasmidique (bactéries résistantes : Pseudomonas, Entérobactéries, Acinetobacter, Haemophilus...). Elle inhibe la synthèse protéique en se fixant à la sous unité 50S des ribosomes.

Une **vigilance** doit être apportée avec les **médicaments allongeant l'intervalle QT** car la spiramycine peut induire cet effet et des torsades de pointe. Elle peut aussi inhiber l'absorption de la levodopa ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la levodopa (une adaptation des doses de levodopa peut être nécessaire). Elle peut également potentialiser les effets des anticoagulants oraux.

Ses principaux effets secondaires sont : troubles digestifs, colite pseudomembraneuse, paresthésies occasionnelles et transitoires, réaction cutanée plus ou moins sévère, troubles des fonctions cardiaque, hépatique et hématologique.(42)

Sulfaméthoxazole – Triméthoprime : cotrimoxazole

Le cotrimoxazole est prescrit au long cours (environ 1 an à 2 ans) chez les patients recevant une greffe de CSH pour la prévention de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*. La posologie habituelle est de 800mg (sulfaméthoxazole) / 400mg (triméthoprime) en une prise par jour les lundis, mercredis et vendredis matin de préférence au cours du repas. Les **doses de cotrimoxazole s'adaptent à la fonction rénale**.(40)

Le cotrimoxazole possède à la fois une action anti-bactérienne et anti-parasitaire. Cette association de deux antibiotiques bactériostatiques exerce une action bactéricide et temps dépendante. Son spectre d'action cible les bactéries à gram positifs et négatifs. Il exerce son action en inhibant la dihydrofolate réductase ce qui empêche la production de tétrahydrofolate indispensable à la synthèse de l'ADN bactérien.

De nombreuses molécules peuvent interagir avec le cotrimoxazole. Le tableau 8 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant le cotrimoxazole (liste non exhaustive).

Tableau 8 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le cotrimoxazole

Médicaments associés au cotrimoxazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Méthotrexate	Majoration des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate Contre-indication	Surveillance clinique et biologique
Répaglinide	Augmentation de la concentration plasmatique du répaglinide par diminution de son métabolisme hépatique	Surveillance clinique et biologique Association déconseillée

Médicaments associés au cotrimoxazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Antivitamine K	Augmentation du risque hémorragique	Surveillance clinique et biologique
Phénytoïne	Augmentation importante des concentrations sanguines de phénytoïne	Surveillance clinique et biologique
Ciclosporine	Diminution de la concentration sanguine de ciclosporine	Dosage pharmacologique Surveillance clinique et biologique
Hyperkaliémiants	Majoration du risque de torsade de pointe	Surveillance clinique
Hypoglycémiant	Majoration du risque d'hypoglycémie	Surveillance clinique et biologique
Inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9 et de la P-gp	Le cotrimoxazole est un substrat de ce cytochrome et de ce transporteur d'efflux	Surveillance clinique et biologique

Il est à noter que le cotrimoxazole inhibe faiblement le CYP2C8 et le CYP2C9.

Il est **contre indiqué en cas de déficit en G6PDH** (Glucose 6 Phosphate DésHydrogénase) à cause d'un risque d'hémolyse accru.

Ses effets secondaires principaux sont :

- Troubles digestifs, colite pseudomembraneuse
- Convulsions
- Toxidermie
- Toxicité hématologique, hépatique et rénale

Il peut également entraîner une photosensibilité pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois jours après son arrêt.(43)

Atovaquone :

L'atovaquone peut être prescrite au long cours chez les patients allogreffés en deuxième intention pour la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* à la posologie de 750 mg deux fois par jour pendant le repas. Elle est prescrite pour les patients qui ont mal toléré le cotrimoxazole (allergie ou toxicité hématologie), ou si une interaction médicamenteuse impliquant le cotrimoxazole est présente.(40)

C'est un inhibiteur spécifique de la chaîne de transport des électrons des mitochondries induisant une inhibition de la synthèse d'acide nucléique et de l'ATP (Adénosine Triphosphate) notamment chez *Pneumocystis jirovecii*.

Une vigilance doit être apportée lorsque l'atovaquone est prescrite avec les médicaments suivants : rifampicine, rifabutine, métoclopramide, éfavirenz, inhibiteurs de protéases, tétracycline, paracétamol, aciclovir, benzodiazépines, opiacés, du fait d'une diminution possible des concentrations plasmatiques d'atovaquone.

Ses principaux effets secondaires sont : (44)

- Troubles digestifs
- Insomnie, céphalées
- Prurit
- Fièvre
- Anémie, neutropénie
- Hyponatrémie, augmentation des enzymes hépatiques

Pentamidine :

Il semblerait que cette molécule inhibe la synthèse d'ADN par blocage d'une enzyme : la thymidine synthétase. La pentamidine est prescrite en troisième intention pour la prophylaxie de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients recevant une allogreffe de CSH. Ce médicament s'administre en aérosol tous les mois à la dose de 300 mg.(40)

Cette molécule est contre-indiquée en association avec la dronédarone, la méquitazine, le citalopram, l'escitalopram ou les médicaments torsadogènes. Il faut être vigilant lors de l'association avec les médicaments néphrotoxiques et mettre en place une surveillance de la fonction rénale.

Ses principaux effets secondaires sont : vertiges, hypotension, bouffées congestives, troubles digestifs, troubles cutanés, toxicité hématologique.(45)

II.2.2. Prophylaxies anti-virales

Les patients recevant une greffe de CSH sont sensibles aux infections virales notamment aux virus de la famille des Herpesviridae comme le virus de la varicelle et du zona (VZV) mais aussi au CMV. Il est indispensable de prévenir le risque de primo-infection ou de réactivation de ces virus qui ont la capacité de posséder une phase de latence dans les cellules du corps humain.

Le CMV entraîne rarement de graves complications chez les personnes immunocompétentes. A l'inverse, il est susceptible d'induire de graves complications pouvant conduire au décès chez les personnes immunodéprimées.

Ces patients sont également plus sensibles à l'ensemble des virus qu'ils peuvent rencontrer.

Valaciclovir :

Le valaciclovir est prescrit au long cours (pendant 1 an voire 2 ans), à la posologie de 500 mg deux fois par jour par voie orale pour la prévention des infections au virus VZV et aux Herpes simplex. Cette prescription suit les recommandations de la SFGM-TC et la **posologie s'adapte à la fonction rénale**.(40)

Il s'agit d'une prodrogue de l'aciclovir et cet antiviral agit après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate actif qui inhibe la synthèse de l'ADN viral.

Une vigilance avec les autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, organoplatines, produits de contraste iodés, méthotrexate, pentamidine, foscarnet, **ciclosporine**, tacrolimus) doit être observée.

L'aciclovir est éliminé par sécrétion tubulaire rénale. L'administration concomitante avec la cimétidine, le probénécide ou le ténofovir, peut augmenter la concentration plasmatique de l'aciclovir par inhibition de la sécrétion tubulaire au niveau rénal.

Ses principaux effets secondaires sont : céphalées, sensation de vertiges, troubles digestifs, troubles cutanés (rash, photosensibilité...), toxicité rénale.(46)

Létermovir :

Le létermovir est prescrit en prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs recevant une allogreffe de CSH.

Selon la SFGM-TC, la prophylaxie doit être initiée le lendemain de la greffe et arrêtée au 100^{ème} jour post greffe (J100). La posologie prescrite est de 240 mg par voie orale une fois par jour le matin jusqu'à J100 post greffe. Comme il est **associé à la ciclosporine**, on **diminue les doses de létermovir à 240 mg une fois par jour** au lieu de 480 mg par jour. Ce traitement est initié par voie intraveineuse puis un relais per os est réalisé.

Il s'agit d'un antiviral qui inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral.

De nombreux médicaments ou plantes peuvent interagir avec cette molécule. Le tableau 9 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant le létermovir (liste non exhaustive).

Tableau 9 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le létermovir

Médicaments associés au létermovir	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Pimozide, alcaloïdes de l'ergot de seigle	Diminution de l'efficacité du létermovir Contre-indication	
Inhibiteurs et inducteurs puissants de la P-gp et de l'UGT (uridine 5 diphospho glucuronyltransférase) : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis , bosentan, éfavirenz, ritonavir, lopinavir	Augmentation ou diminution de la concentration sanguine du létermovir pouvant entraîner une exposition à ses toxicités ou à une inefficacité	Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Substrats modérés du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (statines, ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, midazolam, fentanyl, amiodarone, quinidine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de ces molécules qui peut nécessiter une adaptation des doses	Adaptation des doses si besoin. Surveillance clinique et biologique
Ciprofloxacine, ténofovir, imipenem, cilastatine	Le létermovir inhibe le transporteur OAT3 ce qui peut augmenter les concentrations sanguines de ces molécules	Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Substrat du CYP2C8, CYP2B6 et de l'UGT1A1 (Exemple : répaglinide)	Le létermovir inhibe et induit des enzymes pouvant augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des substrats	Surveillance clinique et biologique
Voriconazole et autre substrat du CYP2C19	Le létermovir est un inducteur du CYP2C19 pouvant diminuer les concentrations plasmatiques des molécules substrats	Dosage pharmacologique Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique

Médicaments associés au létermovir	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Substrat du CYP2C9 : Warfarine, diazépam, lansoprazole, oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole...	Le létermovir est un inducteur du CYP2C9 pouvant diminuer les concentrations plasmatiques des molécules substrats	Surveillance clinique et biologique
Substrats de la P-gp (Exemple : dabigatran)	Le létermovir induit le transporteur d'efflux pouvant diminuer les concentrations plasmatiques des substrats	Surveillance clinique et biologique
Ciclosporine	La ciclosporine est un puissant inhibiteur du transporteur OATP1B1/3 qui métabolise le létermovir	Vigilance lors de l'initiation ou de l'arrêt de la ciclosporine : <u>adaptation des doses de létermovir</u> Surveillance clinique et biologique
Gemfibrozil, érythromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase	Ces molécules sont des inhibiteurs de l'OATP1B1	Adaptation des doses de létermovir Surveillance clinique et biologique
Substrats des transporteurs OATP1B1/3 : Statines, répaglinide	Le létermovir est un inhibiteur de ces transporteurs pouvant augmenter l'exposition aux molécules substrats et par conséquent à leur toxicité	Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Millepertuis	Diminution de la concentration plasmatique du létermovir et de son efficacité ⇒ Contre-indication	Ne pas consommer de millepertuis

Les interactions médicamenteuses sont complexes avec le létermovir et leurs conséquences cliniques dépendent du schéma posologique, de la voie d'administration de cette molécule et de son association ou non à la ciclosporine.

Ses principaux effets secondaires sont : troubles digestifs, vertiges, céphalées, asthénie.(47)

II.2.3. Prophylaxies anti-fongiques

Les patients allogreffés, ou présentant une neutropénie profonde, sont des populations à haut risque d'infections et ces patients sont fragilisés vis-à-vis d'elles (susceptibles de déclencher des complications graves). Les patients en aplasie sont par conséquent à haut risque d'infections fongiques surtout si celle-ci est longue et profonde. Ce risque augmente avec le

type de chimiothérapie de conditionnement reçue au préalable et les traitements immunosuppresseurs prescrits.

De façon générale, les patients à haut risque d'infections fongiques sont selon l'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) : (40)

Avant la greffe :

- Patient présentant une hémopathie réfractaire
- Patient recevant une allogreffe de sang placentaire
- Association avec une surcharge ferrique
- Infection précoce à CMV
- Greffe avec donneur alternatif (9/10) à une GVH aigüe
- Patient avec antécédent d'infection fongique invasive

Les patients d'âge avancé, ayant un retard à la prise de greffe, une infection pulmonaire virale ou bactérienne, une greffe haplo-identique ou une LAM sont à considérer d'emblée dans ce groupe à haut risque.

Après la greffe :

- GVH aigüe de grade III-IV ou GVH aigüe de grade II en cas de donneur alternatif ou GVH corticorésistante
- Neutropénie secondaire
- Association d'une greffe alternative à une infection précoce à CMV et à une corticothérapie de plus d'une semaine

Pendant l'aplasie :

Le voriconazole :

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre qui inhibe la synthèse de l'ergostérol fongique, composant essentiel de la membrane cellulaire.

Il est indiqué pour le traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des candidoses invasives résistantes au fluconazole et en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients à haut risque ayant reçu une greffe de CSH.

Le voriconazole est prescrit pendant l'hospitalisation qui suit l'allogreffe, pour les patients en **neutropénie fébrile** chez qui **on suspecte une infection fongique**, notamment une aspergillose invasive.

Avant de débuter un traitement par cet antifongique, il faut corriger les troubles électrolytiques s'ils existent tels que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie. Ces paramètres biologiques sont à surveiller pendant la durée du traitement ainsi que les fonctions hépatique, rénale et pancréatique.

Le traitement est débuté par voie intraveineuse à la **posologie de 6 mg/kg toutes les 12 heures le premier jour**, correspondant à la dose de charge, puis à une dose d'entretien de 4 mg/kg deux fois par jour. Un relai par voie orale est réalisé dès que l'état clinique du patient le permet à la posologie d'entretien de **200 mg deux fois par jour** pour les patients pesant plus de 40kg (100 mg deux fois par jour si le poids est inférieur à 40kg). Il est à noter que la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour les patients présentant une réponse insuffisante au traitement et pesant plus de 40kg. La **posologie prescrite doit être adaptée à la fonction hépatique** du patient.

Un suivi pharmacologique de cette molécule par dosage de sa concentration plasmatique est réalisé afin d'adapter les doses si besoin.

De nombreux médicaments et plantes peuvent interagir avec cette molécule.

Le tableau 10 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant le voriconazole (liste non exhaustive).

Tableau 10 : Liste non exhaustive des molécules, aliments et plantes pouvant être source d'interactions médicamenteuses avec le voriconazole

Médicaments associés au voriconazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
<p>Substrats du CYP3A4 pouvant augmenter l'intervalle QT :</p> <p>Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine, ivabradine</p>	<p>Majoration du risque de torsade de pointe</p> <p>Contre-indication</p>	
<p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle, éfavirenz (dose >400mg/j), ritonavir, sirolimus</p>	<p>Contre-indication</p>	
<p>Vénétoclax en phase de titration</p>	<p>Contre-indication</p>	

Médicaments associés au voriconazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4	Possibilité d'augmenter la toxicité du voriconazole ou de diminuer son efficacité	Dosage pharmacologique Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP2C19 (Exemple : létermovir)	Possibilité d'augmenter la toxicité du voriconazole ou de diminuer son efficacité	Dosage pharmacologique Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Substrats du CYP3A4	Le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules	Surveillance clinique et biologique
Substrats du CYP2C19 et CYP2C9	Le voriconazole est un inhibiteur modéré de ces cytochromes pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules	Surveillance clinique et biologique
Pamplemousse	Augmentation de la toxicité du voriconazole	Ne pas consommer de pamplemousse
Millepertuis	Diminution de l'efficacité du voriconazole	Ne pas consommer de millepertuis

Ses principaux effets secondaires sont les suivants : (48)

- Troubles digestifs,
- Céphalées, insomnie, anxiété, agitation
- Phototoxicité, troubles cutanés, œdèmes
- Toxicité hépatique
- Toxicité hématologique
- Allongement de l'intervalle QT
- Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Après la sortie d'aplasie :

Le posaconazole :

Il s'agit d'un antifongique azolé qui inhibe l'enzyme lanostérol 14 alpha déméthylase qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol, indispensable pour la synthèse de la paroi fongique.

Il possède une indication dans la prophylaxie des infections fongiques invasives :

- Chez les receveurs de greffe de CSH sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la GVH et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives
- Chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction pour une LAM ou un SMD, connue pour induire une neutropénie prolongée et à haut risque d'infections fongiques invasives

Il possède aussi des indications pour le traitement curatif des infections fongiques (aspergillose invasive, candidose...).

Il est prescrit en prophylaxie chez les patients allogreffés présentant une GVH et nécessitant **l'introduction d'une corticothérapie**. Il nécessite une dose de charge de 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis une dose d'entretien de 300 mg par jour les jours suivants.

Un suivi de la concentration plasmatique du posaconazole sera réalisé afin de s'assurer que le patient n'est pas sous dosé ce qui l'exposerait à un risque d'inefficacité du traitement ou au contraire surdosé l'exposant à un risque de toxicité accrue.

De nombreux médicaments et plantes peuvent interagir avec cette molécule.

Le tableau 11 ci-dessous, regroupe les interactions médicamenteuses les plus fréquentes concernant le posaconazole (liste non exhaustive).

Tableau 11 : Liste non exhaustive des molécules, aliments ou plantes pouvant être une source d'interactions médicamenteuses en association avec le posaconazole

Médicaments associés au posaconazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Vinca-alcaloïdes (Exemple : vincristine)	Risque de neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves comme les crises d'épilepsie, la neuropathie périphérique, le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques	Eviter cette association Surveillance clinique et biologique

Médicaments associés au posaconazole	Risque et type d'interaction	Conduite à tenir
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Contre-indication	
Substrats du CYP3A4 pouvant augmenter l'intervalle QT : Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine, halofantrine	Majoration du risque de torsade de pointe ⇒ Contre-indication	
Vénétoclax en phase de titration	⇒ Contre-indication	
Inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4	Possibilité d'augmenter la toxicité du posaconazole ou de diminuer son efficacité	Dosage pharmacologique Adaptation des doses Surveillance clinique et biologique
Substrats du CYP3A4 (Exemple : les benzodiazépines, ciclosporine)	Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules	Surveillance clinique et biologique Diminution d'un tiers de la posologie de ciclosporine et suivi pharmacologique
Inhibiteurs et inducteurs puissants de Uridine 5'diphospho glucuronosyltransférase et de la P-pg	Le posaconazole est métabolisé par ces voies d'élimination	Surveillance clinique et biologique
Pamplemousse	Augmentation de la toxicité du voriconazole	Ne pas consommer de pamplemousse
Millepertuis	Diminution de l'efficacité du voriconazole	Ne pas consommer de millepertuis

Ses principaux effets secondaires sont les suivants : (49)

- Troubles digestifs
- Toxicité hépatique, toxicité hématologique
- Perte d'appétit
- Paresthésies, céphalées, somnolence, vertiges
- Asthénie
- Hypertension
- Allongement de l'intervalle QT

- Hypokaliémie, hypomagnésémie.

II.3. Traitements des toxicités médicamenteuses ou traitements protecteurs

En dehors des immunosuppresseurs et des prophylaxies anti-infectieuses, les traitements prescrits pour pallier aux effets secondaires de certaines molécules ou pour jouer un rôle protecteur sur certains organes sont tout aussi importants.

II.3.1. Système digestif

Estomac :

Les patients allogreffés ont un nombre important de médicaments à prendre en post greffe par voie orale : environ 20 prises de médicaments par jour. Des molécules comme le cotrimoxazole et le magnésium sont à prendre pendant le repas pour diminuer leur toxicité digestive.

Le lansoprazole, inhibiteur de la pompe à proton H⁺/K⁺ ATPase au niveau des cellules pariétales joue un rôle protecteur de l'estomac en diminuant l'acidité gastrique. Il est prescrit en une prise par jour le matin ou le soir sous sa forme orodispersible. Pour avoir un effet optimal, ce médicament doit être prescrit le matin 30 minutes avant le repas.

De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent exister avec cette molécule car elle peut modifier l'absorption pH dépendante de certains médicaments ou du fait de son action sur les cytochromes.

Les principales interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- L'administration concomitante avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens est à éviter : augmentation du risque d'hémorragie digestive, de perforation d'ulcère
- Il est métabolisé modérément par le CYP3A4 et fortement par le CYP2C19 : vigilance avec les inhibiteurs et inducteurs puissants de ces cytochromes
- Il inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp : vigilance avec les substrats à marge thérapeutique étroite de ce cytochrome et de ce transporteur d'efflux
- L'administration concomitante avec le méthotrexate à forte dose n'est pas recommandée en raison d'une augmentation de sa concentration sanguine et par conséquent d'une augmentation de sa toxicité. L'arrêt temporaire du lansoprazole est recommandé dans ce cas-là

Ses effets secondaires principaux sont les suivants : (50)

- Asthénie, céphalées, sensation de vertige
- Troubles digestifs
- Urticaire, démangeaisons
- Perturbation du bilan hépatique, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypokaliémie et hypocalcémie

Foie :

L'acide ursodésoxycholique est prescrit chez les patients receveurs d'une greffe de CSH pour la prévention de la maladie veino-occlusive du foie jusqu'au 90^{ème} jour post greffe.(33) Une surveillance de la fonction hépatique devra être réalisée pendant la durée du traitement. Il s'agit d'un acide biliaire naturel présent en faible quantité dans le corps humain. Il augmente la sécrétion biliaire et inhibe la réabsorption active par l'intestin des acides biliaires endogènes ce qui entraîne une diminution de leur concentration sanguine. Il facilite l'élimination de ces acides biliaires endogènes potentiellement toxiques pour les hépatocytes et les cholangiocytes (effet protecteur du foie).

Il est prescrit par voie orale au long cours à la dose de 500 mg deux fois par jour.

Les principales interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- Respect d'un intervalle de 4 heures pour une administration conjointe avec la cholestyramine
- **Association à la ciclosporine déconseillée**, pouvant entraîner des variations des concentrations sanguines de cet immunosuppresseur

Ses principaux effets secondaires sont les suivants : troubles digestifs et perturbation du bilan hépatiques.(51)

II.3.2. Synthèse de l'ADN

Le folinate de calcium (indispensable à la synthèse d'ADN) est prescrit chez les patients allogreffés pour pallier à la toxicité hématologique induite par un traitement par cotrimoxazole. Il est prescrit par voie orale à la dose de 25 mg une fois par semaine pendant toute la durée du traitement par cotrimoxazole.

Les principales interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- Le folinate de calcium peut diminuer les concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs enzymatiques par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates sont un des cofacteurs : surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation des doses si besoin

- Le folinate de calcium potentialise les effets cytostatiques et indésirables du 5 fluorouracile

Ses principaux effets secondaires sont de type cutané : urticaire, choc anaphylactique...(52)

II.3.3. Ions et électrolytes

De nombreux médicaments nécessaires à la prise en charge des patients allogreffés ont comme effets secondaires d'induire une hypomagnésémie. Pour pallier à cet effet, le magnésium est prescrit au long cours, par voie orale, à la posologie de 184 mg deux fois par jour. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et induit principalement des troubles digestifs à type de diarrhées et douleurs abdominales. Il est recommandé de le prendre pendant le repas pour diminuer sa toxicité digestive.(53)

II.3.4. Traitement de support de la corticothérapie

La corticothérapie est connue pour entraîner un grand nombre d'effets secondaires surtout lorsqu'elle est prescrite à forte dose et sur une longue durée. Pour pallier à ses effets secondaires principaux du potassium, du calcium, de la vitamine D3 et un protecteur osseux peuvent être prescrits dès l'initiation de la corticothérapie.

Potassium :

La prednisone entraîne une hypokaliémie nécessitant la mise en place d'une supplémentation potassique. Le potassium est généralement prescrit en prévention par voie orale à la posologie de 600 mg trois fois par jour.

Une vigilance doit être apportée lors de l'association avec des médicaments hyperkaliémiants notamment avec la ciclosporine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans et les diurétiques hyperkaliémiants. Une surveillance biologique de la kaliémie doit être mise en œuvre pendant la durée de la corticothérapie.(54)

Calcium et vitamine D3 :

La prednisone entraîne une fragilité osseuse et une hypocalcémie nécessitant la mise en place d'une supplémentation calcique et en vitamine D3 pour jouer un rôle de protecteur osseux. Le calcium et la vitamine D3 sont généralement prescrits en prévention par voie orale à la posologie de 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D3 deux fois par jour.

Une vigilance doit être apportée lors de l'association avec des médicaments hypercalcémiants et une surveillance biologique de la calcémie, de la calciurie et du taux de vitamine D doit être mise en œuvre pendant la durée de la corticothérapie.

L'association à d'autres médicaments peut être source d'interactions médicamenteuses :

- L'association aux biphosphonates, aux cyclines, à l'estramustine, au fer, aux hormones thyroïdiennes ou au zinc entraîne une diminution de l'absorption digestive de ces médicaments. Il est recommandé d'espacer les prises de ces médicaments de 2 heures avec celle du calcium.
- L'association aux anticonvulsivants inducteurs enzymatiques ou à la rifampicine diminue les concentrations de vitamine D
- L'association avec la digoxine peut induire des troubles du rythme graves

Les principaux effets secondaires sont de type digestif et cutané.(55)

Biphosphonate : acide risédronique

La prednisone fragilise les os et peut induire une ostéoporose. Pour pallier à cet effet, l'acide risédronique est prescrit en prévention par voie orale à la posologie de 35 mg une fois par semaine et il doit être pris le matin 30 minutes avant la prise de tout aliment. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

L'absorption de l'acide risédronique peut être diminuée lors de la prise simultanée avec des médicaments contenant des cations polyvalents comme le calcium, le magnésium, le fer ou l'aluminium.

Il s'agit d'un biphosphonate qui va réduire le remodelage osseux en préservant l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse.

Ses principaux effets secondaires sont : troubles digestifs, céphalées, douleurs musculosquelettiques, ostéonécrose de la mâchoire, troubles cutanés.(56)

II.4. Traitements de support de l'aplasie

Le filgrastim est prescrit en injection sous cutanée chez les patients allogreffés pour réduire la durée des neutropénies, à la posologie de 30 000 UI ou 48 000 UI par jour (en fonction du poids afin de respecter une dose de 0.5MUI/kg) jusqu'à normalisation des PNN. Il régule la production et la libération des PNN fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

Il peut induire des effets secondaires à type de pneumopathie interstitielle diffuse, d'anémie ou de thrombopénie, d'asthénie, d'insomnie, de céphalées, des sensations de vertige, des troubles digestifs et cutanés.

Il est à noter que le lithium favorise le relargage des neutrophiles ce qui peut potentialiser l'effet du filgrastim.(57)

II.5. Traitements de support de l'anémie

L'érythropoïétine est prescrite en injection sous cutanée chez les patients recevant une greffe de CSH pour réduire l'intensité de l'anémie pouvant se manifester chez ces patients. Son utilisation a également pour but de diminuer les besoins transfusionnels. La posologie prescrite peut être de 30 000 UI ou 40 000 UI en fonction du poids du patient. La prescription usuelle est une injection sous cutanée par semaine jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit supérieur à 12g/dl. Cette hormone glycoprotéique a pour rôle de réguler la production des globules rouges en agissant principalement sur les précurseurs érythroïdes.

Il est nécessaire de contrôler la tension artérielle avant et pendant la durée du traitement.

Ce médicament peut induire des effets secondaires à type de : céphalées, hypertension artérielle, thromboses, toux, troubles digestifs et cutanés, arthralgie, fièvre, syndrome pseudo-grippal.

Il est à noter que la ciclosporine se lie aux hématies et par conséquent une interaction médicamenteuse est possible.(58)

II.6. Transfusion

Des supports transfusionnels en culots de globules rouges si l'anémie est trop profonde ou de plaquettes peuvent être nécessaires.

II.7. Alimentation

L'alimentation des patients allogreffés va changer après la greffe. Les recommandations qui y sont associées sont importantes et visent à limiter le risque infectieux. Les repas deviennent un moment délicat pour les patients du fait des nombreuses recommandations qu'ils doivent suivre, de la modification du goût des aliments, du manque d'appétit et des nausées pouvant être induites par les traitements. Mais il s'avère indispensable que ce moment reste un plaisir afin de limiter la perte de poids et d'aider à l'amélioration de l'état général des patients en garantissant un bon état nutritionnel. Au départ il est souvent conseillé aux patients de consommer plusieurs repas en plus petites quantités pour atteindre cet objectif.

Les recommandations suivantes sont strictes jusqu'à 3 mois post greffe puis pourront s'assouplir par la suite en fonction de la décision de l'équipe médicale :

- S'hydrater suffisamment (eau en bouteille)
- Consommer de la viande cuite à cœur
- Eviter la viande de gibier, les poissons fumés
- Cuire les aliments congelés directement sans décongélation
- Eviter les fruits de mer cuits ou crus

- Favoriser les aliments sous vide de la filière industrielle : éviter les fromages non pasteurisés ou à moisissures (bleu, roquefort), les fromages et la charcuterie à la coupe
- Eviter les conserves maison, les plats cuisinés du traiteur
- Eviter les œufs peu ou pas cuits (omelette baveuse, œuf à la coque, mollet, poché ou au plat, blanc d'œuf, mayonnaise)
- Eviter le pamplemousse, le kiwi, le millepertuis

Des recommandations d'hygiène sont également associées :

- Ne pas consommer un aliment dont la date limite de consommation est dépassée
- Laver soigneusement les fruits et légumes frais, les éplucher
- Consommer les produits entamés dans les 24 heures
- Respecter la chaîne du froid et ne jamais recongeler un produit décongelé
- Vérifier que les emballages ne soient pas détériorés
- Nettoyer et désinfecter le réfrigérateur une à deux fois par mois, dégivrer régulièrement le congélateur
- Se laver les mains avant toute manipulation d'aliments et avant de se mettre à table
- Laver et désinfecter toutes les surfaces de travail et les ustensiles de cuisine
- Eviter la présence d'animaux domestiques dans la cuisine

II.8. Vaccination

Les vaccinations sont indispensables après la greffe car le traitement immunosuppresseur et la GVH sont responsables de la perte des défenses immunitaires. L'immunité vaccinale du receveur acquise au cours des vaccinations ayant eu lieu dans l'enfance n'est plus effective et l'immunité vaccinale du donneur n'est pas transmise. Pour protéger ces patients de certains pathogènes, il faut attendre que les défenses immunitaires soient reconstituées afin de s'assurer d'une immunisation optimale. La majorité des centres de greffe débutent les vaccinations entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois post greffe sauf en cas de GVH aigue, d'une corticothérapie à une dose supérieure à 0,5mg/kg/j ou chez les patients prenant plus de deux immunosuppresseurs.(59)

Selon les recommandations de la SFGM-TC, les vaccinations débutées systématiquement à partir du 3^{ème} - 6^{ème} mois post greffe sont :

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche
- Pneumocoque
- Grippe saisonnière
- Haemophilus

En fonction du risque propre à chaque patient, les vaccinations suivantes peuvent être réalisées :

- Hépatite B
- Méningocoque C chez les moins de 24 ans en cas d'épidémie ou de voyage en pays d'endémie
- Varicelle Zona pour les enfants et adultes séronégatifs => vaccin vivant atténué contre indiqué jusqu'à 2 ans post greffe
- Rubéole, Oreillons, Rougeole pour les enfants et adultes séronégatifs => vaccin vivant atténué contre indiqué jusqu'à 2 ans post greffe
- Papillomavirus chez les adolescentes et adultes avec GVH

Il est important de noter que le BCG est contre-indiqué après une allogreffe car il s'agit d'un vaccin vivant atténué. Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant les 2 premières années post greffe ou en cas de GVH et/ou d'immunosuppression.

Afin de limiter le risque infectieux, il est important que l'entourage proche du patient ait ses vaccinations à jour et soit vacciné contre la grippe saisonnière, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et la coqueluche.

Avec l'émergence de la COVID19, les patients allogreffés sont à risque de contracter cette infection et l'administration des anticorps dirigés contre ce virus est fortement recommandée.

III. Parcours de soins du patient allogreffé et rôle du pharmacien hospitalier dans la prise en charge

III.1. Généralités et définitions

Le parcours de soins des patients qui sont orientés vers une allogreffe de CSH est complexe dans sa globalité. Avant d'entrer dans un parcours de greffe de CSH, ils ont dû faire face à l'annonce de leur maladie et à une prise en charge de celle-ci par des traitements de chimiothérapie. L'allogreffe de CSH étant un traitement curatif proposé en dernier recours, le patient a eu plusieurs lignes de chimiothérapie et a dû faire face à l'annonce des rechutes de sa pathologie. La chimiothérapie n'est pas un traitement anodin, elle expose à des toxicités et des effets indésirables importants ainsi qu'à des complications pouvant entraîner le décès. L'accompagnement psychologique, médical, infirmier, pharmaceutique, diététique et socio-esthétique de ces patients sont des composantes essentielles de leur prise en charge.

III.1.1. Pharmacie Clinique

La pharmacie clinique a vu le jour dans les années 60 aux Etats-Unis. Elle s'est développée dans de nombreux pays et elle est apparue en France dans les années 80. Cette discipline est réalisée par les pharmaciens et tend à se déployer en milieu hospitalier et en ambulatoire.(2)

En France, la société savante qui appuie cette discipline est la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Elle a pour engagement de promouvoir et de valoriser la pharmacie clinique en contribuant à son développement et à la diffusion d'outils pour les pharmaciens, de valoriser les expériences de terrain et de créer un réseau de pharmaciens cliniciens.(60)

La discipline de pharmacie clinique est par définition centrée sur le patient et a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique à chaque étape du parcours de soins.(1)

Elle contribue à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et promeut le bon usage du médicament et la maîtrise de l'iatrogénie.

En 2019, Allenet *et al* ont proposé un modèle dans lequel plusieurs missions et niveaux d'interventions sont proposés. La pharmacie clinique repose sur le modèle ci-dessous (Figure 5 et 6).

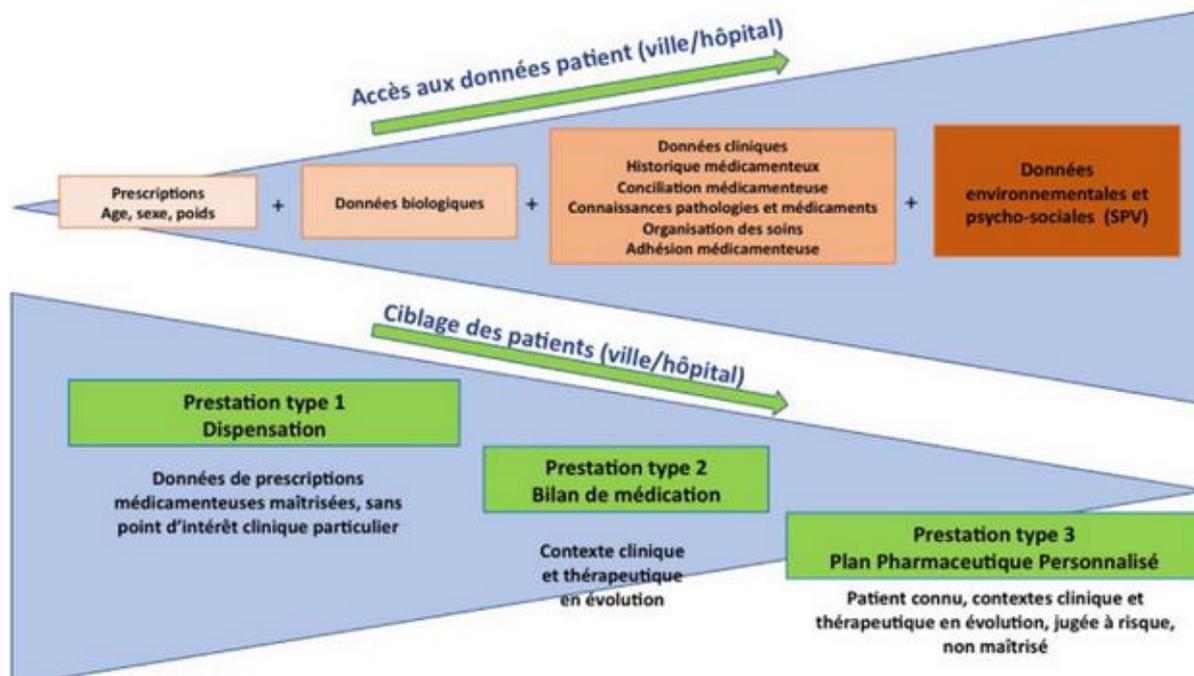


Figure 5 : Modèle de pharmacie clinique

Source : Société Française de Pharmacie Clinique (61)

Ce modèle s'intègre dans le parcours de soins du patient et peut aller de la simple dispensation, à la réalisation du bilan médicamenteux, jusqu'à la création d'un plan pharmaceutique personnalisé. (61)

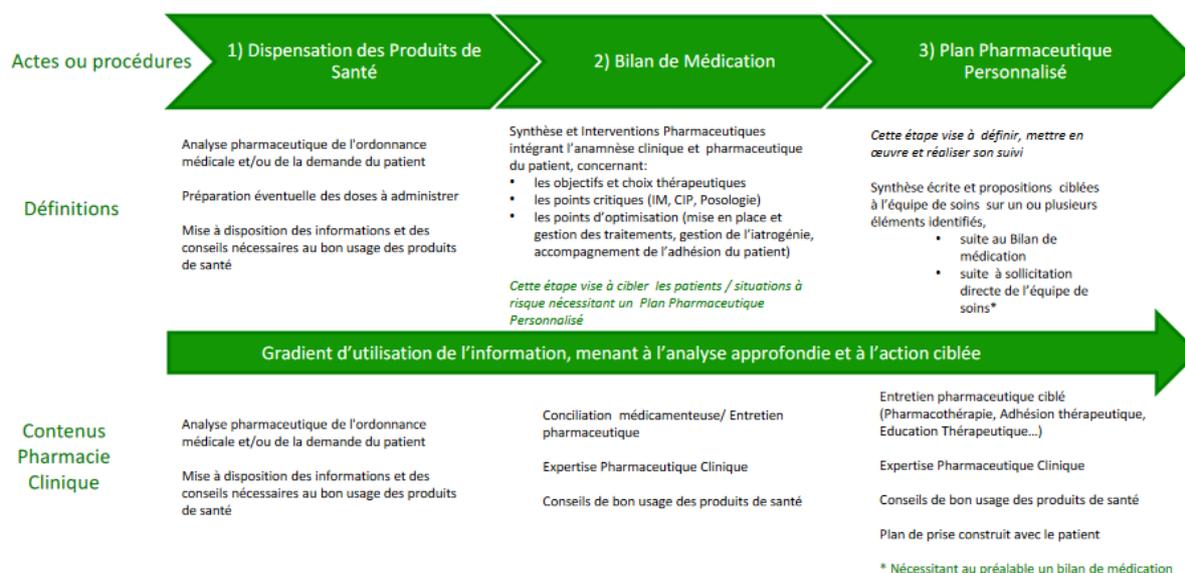


Figure 6 : Le processus de Pharmacie Clinique

Source : Société Française de Pharmacie Clinique (61)

La conciliation médicamenteuse consiste à recueillir l'ensemble des traitements pris par le patient. Pour cela, le patient joue un rôle important et la conciliation médicamenteuse repose sur le partage d'informations et la coordination pluriprofessionnelle. L'objectif est de prévenir ou de corriger les erreurs médicamenteuses aux points de transition qui sont des moments critiques du parcours de soins du patient tels que l'admission dans une structure, la sortie d'une structure ou un transfert entre structures ou services. Elle est dite proactive si la liste des traitements pris par le patient est établie avant la rédaction de la première ordonnance à l'admission. Et elle est dite rétroactive si elle est réalisée après la première prescription des traitements à l'admission. Lorsqu'il existe des divergences entre les prescriptions en ambulatoire et la prescription réalisée à l'admission, le pharmacien informe le prescripteur et s'assure qu'il s'agisse de divergences dites intentionnelles. Les divergences intentionnelles résultent de la décision du prescripteur et sont volontaires et justifiées. En revanche, les divergences non intentionnelles sont des erreurs non souhaitées et involontaires du prescripteur. Lors de la conciliation médicamenteuse une analyse pharmaceutique de niveau 2 ou 3 est réalisée avec réévaluation des traitements prescrits. Si des médicaments sont arrêtés ou ajoutés et poursuivis en ambulatoire, l'ensemble de ces changements sont expliqués au patient lors de sa sortie.

Le bilan médicamenteux optimisé consiste à recueillir les médicaments pris par le patient sur prescription médicale mais également les traitements pris en automédication, la phytothérapie, l'homéopathie, et les compléments alimentaires. L'adhésion thérapeutique du patient est évaluée au cours de ce processus. Le patient est interrogé sur la gestion des traitements au domicile, ses habitudes de vie et ses allergies connues.

Le plan pharmaceutique personnalisé consiste à mettre en place un suivi pharmaceutique en fonction des situations à risques identifiées lors du bilan de médication. Le patient pourra se voir proposer : une éducation thérapeutique, des plans de prises, un accompagnement dans son adhésion thérapeutique et dans le suivi biologique, la surveillance des effets secondaires, des conseils de bon usage des médicaments, des recommandations alimentaires et des vigilances avec les autres traitements.

Quelle importance pour les patients ?

Cette pratique permet de sécuriser le parcours de soins du patient et d'éviter des erreurs médicamenteuses, de diminuer l'iatrogénie et de diminuer le nombre d'hospitalisations dues aux erreurs médicamenteuses. Elle permet également de garantir le bon usage des médicaments, de permettre au patient de devenir actif dans sa prise en charge, d'assurer une bonne compréhension des traitements, une gestion adaptée et personnalisée des effets secondaires, et de renforcer l'adhésion thérapeutique.

III.1.2. Adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique peut se définir comme l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information...) qui permettent l'observance en reposant sur la participation active du patient et ses compétences d'adaptation. Ce concept est donc plus large que l'observance (respect d'une consigne prescrite), car elle mobilise les ressources du patient, dans son contexte socio-environnemental propre, et des interventions personnalisées.

Elle peut se subdiviser en trois dimensions :

- L'acceptation : de la maladie et de l'intérêt des traitements pour cette maladie
- L'observance : suivi des consignes de la prescription (posologie, horaire, modalités de prise)
- La persistance : constance de l'observance dans le temps nécessaire pour traiter/stabiliser la maladie

La notion de persistance est d'autant plus importante qu'elle est théoriquement à vie dans le cas d'une maladie chronique. La compréhension de sa maladie et le rôle des médicaments prescrits sont indispensables pour aider le patient à y parvenir.

L'observance des traitements consiste au respect des consignes de l'ordonnance médicale. L'explication de cette ordonnance au patient peut l'aider ainsi que les conseils délivrés par le pharmacien sur les moments des prises en fonction des repas et des horaires, sur l'alimentation et les vigilances à avoir face aux interactions médicamenteuses ou face la survenue des effets secondaires. Le pharmacien va être vigilant à ce que la prise des médicaments perturbe le moins possible le quotidien du patient afin de favoriser son adhésion aux traitements.

La persistance consiste au maintien de l'observance dans le temps. Un suivi pharmaceutique et l'accompagnement par l'ensemble de l'équipe médicale permettent de garantir une bonne adhésion thérapeutique du patient et de détecter de façon précoce les facteurs de non adhésion qui peuvent apparaître au cours du temps et de proposer des solutions au patient. L'objectif est que le patient devienne autonome dans la gestion de son traitement.

Selon l'OMS, il existe cinq catégories de facteurs pouvant influencer l'adhésion thérapeutique présentées dans le tableau 12 ci-dessous :(62)

Tableau 12 : Les 5 facteurs associés à l'adhésion thérapeutique à prendre en compte selon l'OMS

<p>Facteurs liés au patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissances : compréhension de la maladie et du traitement - Expériences antérieures et acceptation du traitement - Croyances par rapport aux médicaments - Sentiment d'efficacité personnelle, confiance en soi, autonomie - Attentes par rapport au traitement - Motivation à poursuivre le traitement
<p>Facteurs liés à la pathologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de symptômes - Pronostic et sévérité de la maladie - Etat dépressif, troubles physiques, cognitifs, visuels - Disponibilité de traitements efficaces
<p>Facteurs liés au traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Complexité du traitement - Modalités d'administration des médicaments - Durée du traitement - Interférence du traitement avec la vie quotidienne du patient - Education du patient au bon usage des médicaments
<p>Facteurs démographiques et socio-économiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Ressources matérielles - Précarité sociale - Coûts liés à la prise en charge et accessibilité aux soins - Instabilité familiale - Appartenance ethnique et culturelle
<p>Facteurs liés au système de soins et à l'équipe soignante</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de la relation patient-soignant - Formation des soignants à l'éducation à la santé et à l'adhésion thérapeutique - Disponibilité des soignants - Continuité des soins : suivi régulier et personnalisé, consultations, téléconsultations - Système de remboursement des dépenses de soins - Accessibilité et qualité du réseau de soins

L'adhésion du patient à son traitement va conditionner le succès thérapeutique et favoriser les chances de réussite de la greffe de CSH. Elle permet d'améliorer la qualité de vie du patient, de diminuer le risque de rechute, le nombre d'hospitalisations, et le risque de complications.

Chez les receveurs d'une allogreffe de CSH, de nombreux facteurs peuvent contribuer à une mauvaise adhésion thérapeutique :

- Patient jeune, sans comorbidité donc non habitué à prendre des traitements
- Nombre important de traitements prescrits en post greffe avec plusieurs prises par jour
- Difficulté d'autonomie et de gestion des traitements : modification fréquente des traitements et des posologies, multiplicité des ordonnances
- Traitements de longue durée
- Effets secondaires des traitements
- Risque de GVH
- Asthénie
- Difficultés de compréhension et de concentration
- Anxiété

III.1.3. Gestion des effets secondaires et bon usage des médicaments

La gestion des effets secondaires des traitements pris par le patient allogreffé est indispensable pour garantir une bonne adhésion médicamenteuse. Pour cela, un suivi médical et pharmaceutique doit être réalisé. Afin de limiter le risque de survenue d'effets secondaires liés aux médicaments, il s'avère important que le pharmacien s'assure et délivre les conseils de bon usage des médicaments. Le bon usage des médicaments concerne les principes de prescription, de dispensation, d'administration et de surveillance d'un traitement médicamenteux dans le but d'optimiser son efficacité et de limiter le risque d'évènements indésirables.

Il repose sur la règle des 5B : le Bon médicament, au Bon patient, à la Bonne dose et à la Bonne durée, administré par la Bonne voie.

Le pharmacien s'assure dans ce cadre-là, de l'absence d'interaction médicamenteuse ou de contre-indication, de l'absence d'automédication ou d'une utilisation raisonnée des médicaments pris en automédication, que la posologie et la durée soient adaptées au patient, que le médicament présente une indication chez le patient, que la voie d'administration choisie soit la plus optimale, de l'absence de contre-indication avec le terrain du patient, sécurise la prescription et la dispensation du médicament, que les modalités de prise optimales du médicament soient connues et respectées par le patient, de la mise en place des surveillances clinique et biologique adaptées si nécessaire, de la bonne tolérance du traitement, de la bonne conservation des traitements (date limite de péremption non dépassée, zone dédiée, température adéquate...), que les précautions particulières d'utilisations soient connues et respectées lorsqu'elles existent...

III.1.4. Parcours de soins du patient allogreffé

Avant d'arriver dans un parcours de soins d'allogreffe de CSH, le patient a déjà eu un vécu et un historique médicamenteux lourds avec les différentes lignes de chimiothérapie liées à sa pathologie.

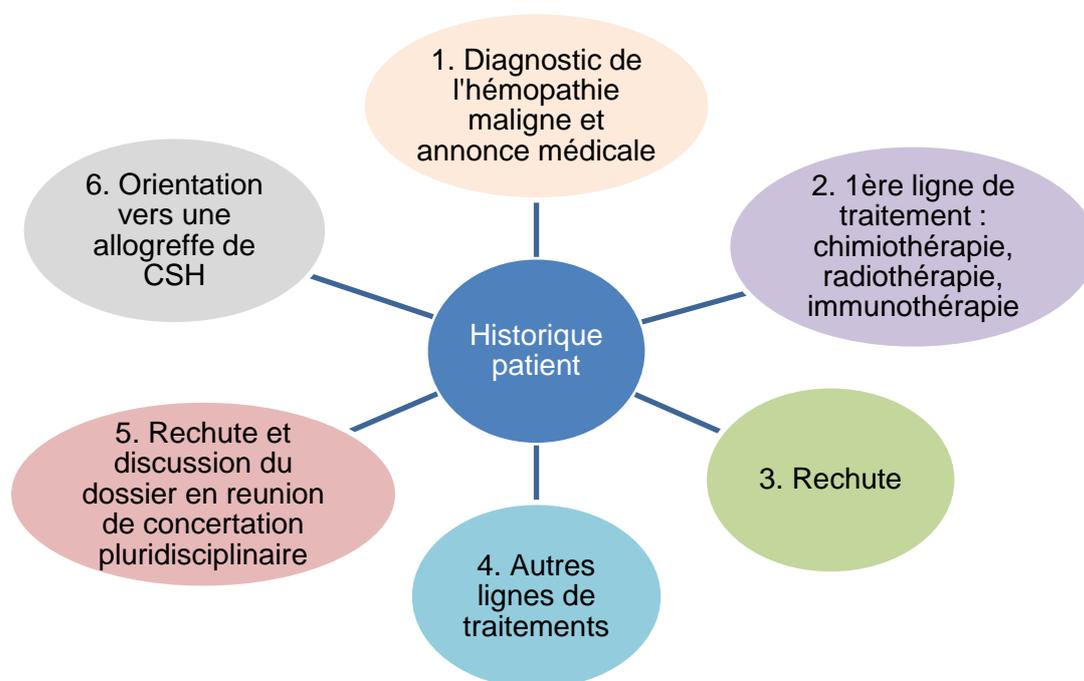


Figure 7 : Parcours de soins du patient avant l'allogreffe de CSH

Ces patients ont dû faire face à l'annonce de leur maladie mais surtout aux rechutes et sont donc fragilisés psychologiquement. Le soutien de l'entourage, de l'équipe médicale ainsi que du psychologue est primordial pour ces patients. Ils ont également dû faire face aux divers effets secondaires et complications liés aux traitements de chimiothérapie dont les principales sont : les nausées et vomissements, les diarrhées, la fièvre, les mucites et l'alopecie. Mais des complications hématologiques comme la survenue d'une neutropénie et d'infections, de thrombopénie, d'anémie ou des complications rénales et métaboliques sont aussi possibles.

L'allogreffe de CSH est un traitement curatif qui est utilisée en dernier recours. Son indication est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire au cas par cas. De façon générale, les patients pouvant bénéficier de ce type de traitement sont des personnes ayant peu ou pas de comorbidités, pas de toxicomanie, plutôt jeunes et avec une hémopathie maligne en échec thérapeutique.

Le parcours de soins du patient bénéficiant d'une greffe de CSH est complexe (Figure 8).



Figure 8 : Parcours de soins du patient allogreffé

La recherche d'un donneur HLA compatible peut s'avérer difficile. En priorité, cette recherche se fait dans la fratrie du patient. Si le patient n'a pas de fratrie ou qu'aucun des membres de la fratrie n'est compatible, cette recherche est étendue aux fichiers national et international de greffe de moelle osseuse puis dans un dernier temps elle est étendue aux enfants et cousins du patient.

Une fois les CSH recueillies et perfusées au patient, le parcours post greffe commence. Tout au long de son parcours de soins le patient peut subir des complications liées à la greffe et aux nombreuses molécules qui vont constituer son traitement. En plus de ces complications, le patient fait face à une fatigue intense et durable dans le temps qui génère souvent du stress. En effet, les patients sont en arrêt maladie pour une longue durée et s'inquiètent de ne pas pouvoir reprendre le travail après une longue hospitalisation qui a eu pour conséquence une perte du tonus musculaire. En sortie d'hospitalisation et pendant plusieurs semaines après, les patients n'ont plus de condition physique : monter 3 marches d'escalier les essouffle, marcher 5 minutes s'avère difficile. La récupération physique met du temps et est variable en fonction des patients.

L'alimentation peut également être une source de stress chez ces patients qui vont avoir une perte ou une modification du goût. Certains patients ne peuvent plus manger des quantités normales et ne peuvent plus faire les trois repas par jour. En attendant de retrouver un rythme alimentaire normal, il est conseillé au patient de manger de plus petites quantités mais plus fréquemment dans la journée. Il est indispensable pour une bonne récupération que les patients ne perdent pas de poids. Les médicaments, du fait de leur effets secondaires digestifs comme les nombreuses recommandations hygiéno-diététiques en post greffe peuvent être un frein à la reprise d'une bonne alimentation.

Le rôle de l'aidant est indispensable dans l'accompagnement de ces patients. L'équipe médicale s'assure que le patient sera bien entouré au domicile et transmet les informations à l'aidant principal afin de s'assurer qu'il ait également une bonne connaissance des consignes post greffe et du traitement. L'aidant participe souvent dans la prise des traitements

médicamenteux en apportant son aide pour le pilulier. Il intervient aussi pour la cuisine et les tâches ménagères. Mais avant tout il est un véritable soutien psychologique pour le patient.

L'explication de l'allogreffe et de ses complications ainsi que l'explication du traitement médicamenteux sont indispensables dans l'accompagnement du patient pour une bonne adhésion thérapeutique. L'objectif est d'optimiser les chances de réussite de la greffe et d'améliorer la qualité de vie des patients.

La communication entre le milieu hospitalier et les praticiens de ville qui gravitent autour du patient doit être fluide et renforcée pour garantir une prise en charge optimale du patient. Le pharmacien d'officine n'est pas habitué au type de prescriptions délivrées à un patient venant de recevoir une greffe de CSH. Par exemple pour la prescription de ciclosporine, nous demandons au pharmacien d'officine de délivrer plusieurs dosages de la molécule et non juste ceux nécessaires pour la posologie prescrite afin que le patient puisse adapter les doses lors du contrôle de la concentration plasmatique du médicament. Cet exemple s'applique également pour la prescription de la décroissance des corticoïdes. Le médecin généraliste et le pharmacien d'officine doivent être informés du risque d'interaction médicamenteuse pouvant survenir avec les médicaments prescrits en post greffe et être vigilant lors de la prescription ou de la délivrance d'une nouvelle thérapeutique.

L'ensemble de l'équipe soignante qui gravite autour du patient (l'hématologue et le médecin généraliste, les pharmaciens hospitalier et officinal, les infirmiers de coordination de greffe, les infirmiers du service d'hématologie et libéraux, les aides-soignants, le diététicien, le psychologue, l'esthéticienne) est importante pour garantir la meilleure prise en charge post greffe et assurer un suivi post greffe personnalisé répondant aux besoins de chaque patient. Ce suivi est crucial afin d'anticiper et d'identifier toutes complications, souffrances, besoins, facteurs de non adhésion thérapeutique, mésusage des médicaments.

L'ensemble de ces professionnels de santé se doit d'être à l'écoute du patient.

III.2. Prise en charge pharmaceutique des patients allogreffés au CHU de Limoges

Au CHU de Limoges, le pharmacien hospitalier fait partie intégrante de l'équipe de soin et joue un rôle important dans la prise en charge des patients allogreffés. Il intervient sur quatre axes principaux :

- L'éducation thérapeutique du patient afin de s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient, de l'importance du traitement prescrit et du respect des prescriptions, de la gestion des situations à risques et des vigilances
- L'évaluation de l'adhésion thérapeutique et le suivi renforcé : maîtrise du traitement et autonomie du patient
- La coordination entre la ville et l'hôpital afin d'assurer une continuité et de sécuriser les prescriptions médicales
- Le suivi et la sensibilisation du patient et des autres professionnels de santé sur le bon usage du médicament et sur le risque iatrogène

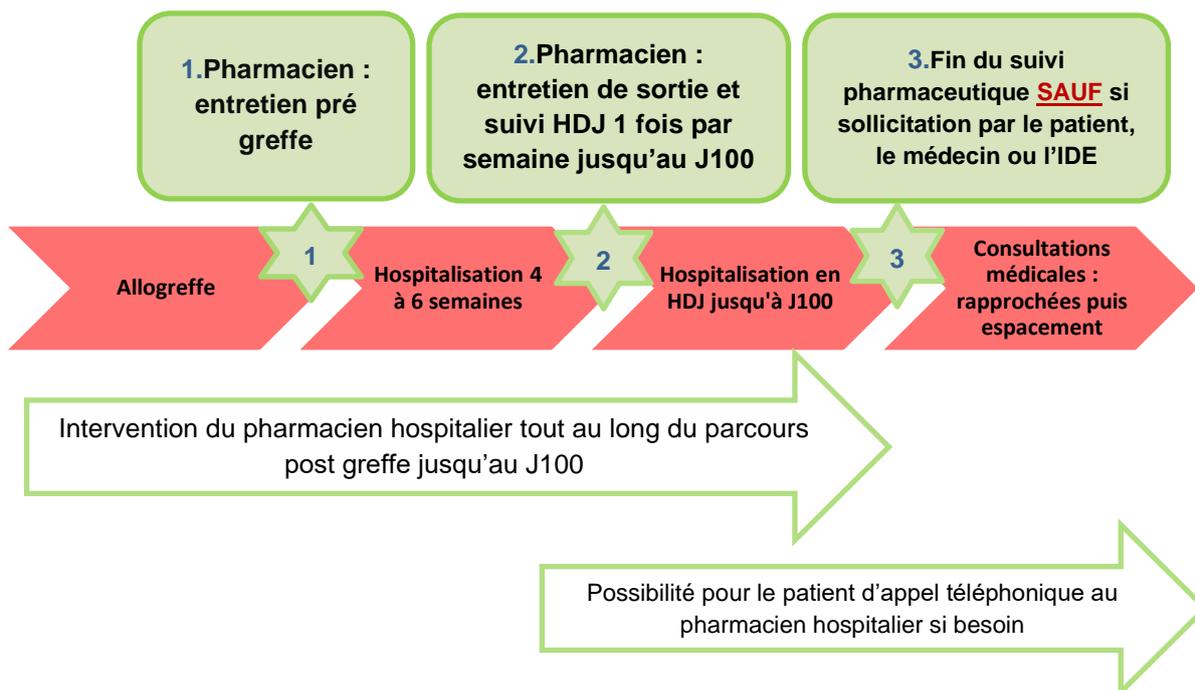


Figure 9 : Intervention du pharmacien hospitalier tout au long du parcours de soins du patient allogreffé

III.2.1. Entretien pharmaceutique pré-greffe

L'objectif de cet entretien pharmaceutique est de réaliser un bilan de médication optimisé, de commencer à expliquer les traitements entrant dans la prise en charge de l'allogreffé et d'expliquer le parcours de soins post greffe en introduisant le suivi pharmaceutique et le rôle du pharmacien hospitalier.

Cet entretien a lieu dans les trois premiers jours suivant l'hospitalisation d'entrée pour la perfusion des CSH. Le recueil des traitements avant la greffe se fait par interrogatoire du patient et éventuellement de sa famille, présentation des ordonnances de ville, et consultation du dossier médical hospitalier. Les patients recevant une greffe de CSH ont peu de traitements chroniques voir aucun traitement avant la greffe (patients présentant peu ou pas de comorbidités). L'interrogatoire du patient vise surtout à recueillir les traitements pris en automédication sans prescription médicale et la prise ou non de phytothérapie, d'homéopathie ou de compléments alimentaires.

Après avoir recueilli l'ensemble de ces informations, une recherche d'interactions médicamenteuses est réalisée afin de s'assurer de l'absence d'interaction avec le traitement de la greffe.

Si le patient prend des traitements chroniques avant la greffe, le pharmacien évalue l'adhésion thérapeutique du patient afin d'identifier d'éventuels facteurs de non adhésion thérapeutique

pouvant poser des difficultés en post greffe. Ceci permet d'anticiper une mauvaise adhésion thérapeutique aux traitements prescrits en post greffe en proposant des solutions diverses au patient. Un point sur la gestion des traitements au domicile est également réalisé : pilulier, alarme sur le téléphone, zone dédiée au rangement des médicaments...

Cet entretien permet également de s'assurer que les traitements des pathologies chroniques préexistantes soient continués pendant la durée de l'hospitalisation sauf avis contraire médical.

III.2.2. Entretien de sortie d'hospitalisation post greffe

Cet entretien a pour objectif :

- Explication du traitement post greffe au patient : rôle des médicaments, effets secondaires possibles, modalités de prise particulières (pendant ou en dehors des repas, heure fixe...), règles du bon usage du médicament, durée des traitements
- Explication du fonctionnement du plan de prise (Figure 10 et 11), du code couleur correspondant au pilulier, plan de prise remis chaque semaine jusqu'à autonomie du patient
- Explication de la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement des immunosuppresseurs
- Sensibilisation à l'automédication et au risque iatrogène
- Vigilance par rapport au paracétamol : conduite à tenir avant d'en consommer si besoin sur une courte période
- Consignes hygiéno-diététiques
- Explication de la GVH, des signes cliniques et de la conduite à tenir
- Réponses aux questions du patient et de son entourage
- Rappels sur le parcours de soins et sur le suivi pharmaceutique mis en place : remise du numéro pour joindre le pharmacien hospitalier
- Transmission des ordonnances aux pharmaciens de ville, réponses aux questions émanant du pharmacien officinal, lien entre l'officine et le patient en cas de problème (difficulté de compréhension de l'ordonnance par le pharmacien, mauvaise délivrance, rupture de la continuité des soins en lien avec le délai de livraison des traitements en ville ou de non délivrance des dosages de médicaments nécessaires pour l'adaptation des posologies comme pour la ciclosporine...)
- Vérification que les traitements des pathologies préexistantes soient prescrits à la sortie

Cet entretien pharmaceutique est réalisé la veille ou le jour du retour à domicile du patient. Il est complémentaire avec l'éducation thérapeutique réalisée par les infirmiers de coordination de greffe. Dès que la situation le permet, l'éducation thérapeutique faite par les infirmiers et l'entretien pharmaceutique du pharmacien se font à la suite le même jour.

Médicaments		lundi 20/07/2020	mardi 21/07/2020	mercredi 22/07/2020	jeudi 23/07/2020	vendredi 24/07/2020	samedi 25/07/2020	dimanche 26/07/2020	Indication	Particularités de prise
Traitement habituel		8h matin	10h midi	10h midi	10h midi	10h midi	10h midi	10h midi		
Calcium folinate (LEDERFOLINE), cp	25 mg							1	Supplémentation folique	A prendre au cours ou en dehors des repas. Il est possible d'écraser le comprimé et de le diluer dans de l'eau.
Magnésium pidolate (MAG 2), cp	184 mg	1	1	1	1	1	1	1	Magnésium	A prendre pendant le repas
Acide ursodésoxycholique (DELURSAN), cp	250 mg	2	2	2	2	2	2	2	Foie	A prendre pendant le repas. Il est possible d'écraser les comprimés et de les mélanger avec une compote (pas exemple) à cause du goût amer.
Lansoprazole (OGASTOPO), cp oro	30 mg		1		1		1		Estomac	Dissoudre dans un peu d'eau ou faire fondre sous la langue
Duloxétine (C'VIBALTA), gélule	30 mg		1		1		1		Anxiété	A prendre au cours ou en dehors des repas. Ne pas écraser ou mâcher.
Traitement hématologique										
Ciclosporine (NEORAL), capsule	100 mg		1		1		1		Immuno-suppresseurs	Les capsules de NEORAL doivent être avalées entières. Il est possible d'ouvrir le blister 30 min avant la prise du médicament. - Si oublié d'un comprimé < 6h : prendre le comprimé et ne pas décaler la prochaine prise - Si oublié d'un comprimé > 6h : ne pas reprendre le médicament, prendre la prochaine prise à l'heure habituelle
Ciclosporine (NEORAL), capsule	25 mg		1		1		1		Immuno-suppresseurs	Les capsules de NEORAL doivent être avalées entières. Il est possible d'ouvrir le blister 30 min avant la prise du médicament. - Si oublié d'un comprimé < 6h : prendre le comprimé et ne pas décaler la prochaine prise - Si oublié d'un comprimé > 6h : ne pas reprendre le médicament, prendre la prochaine prise à l'heure habituelle
Mycophénolate mofétil (CELLCEPT), cp	500 mg	2	2	2	2	2	2	2	Immuno-suppresseurs	A prendre au cours ou en dehors des repas avec un verre d'eau, sans écraser les comprimés ou ouvrir les gélules
Letemovir (FREYVIMS), cp	240 mg	1		1		1		1	Prévention des infections	A prendre pendant ou en dehors des repas. Ne pas écraser le comprimé.
Phénoxyéthylpénicilline (DIPACLINE), cp	1MUl	1	1	1	1	1	1	1	Prévention des infections	A prendre pendant le repas. Le comprimé peut être écrasé.
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (BACTRIM FORTE), cp	800 mg / 160 mg	1	1	1	1	1	1	1	Prévention des infections	A prendre pendant le repas. Ne pas écraser le comprimé.
Valaciclovir (ZELTREV), cp	500 mg	1	1	1	1	1	1	1	Prévention des infections	A prendre pendant le repas. Ne pas écraser le comprimé.

Figure 10 : Plan de prise semainier remis au patient comportant le traitement post greffe et le traitement des éventuelles pathologies chroniques préexistantes avant la greffe



Figure 11 : Pilulier remis au patient à sa sortie d'hospitalisation d'allogreffe

Il est important de noter qu'à la sortie d'hospitalisation du patient, il lui est remis un classeur de suivi de greffe de la SFGM-TC où figure l'ensemble des numéros utiles pour contacter les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge. Il existe pour le CHU de Limoges un numéro spécifique pour joindre une secrétaire de l'unité de greffe qui pourra faire le lien et le relais avec les personnes du CHU à contacter : hématologue, infirmier, pharmacien, diététicien, psychologue... Dans ce classeur de suivi figure des informations sur la greffe et le suivi (vaccination, règles alimentaires et hygiéniques, bilans sanguins, ordonnances, informations générales sur les traitements, suivi à l'hôpital et transfusions, GVH, risques infectieux et hémorragiques, signes cliniques à surveiller ...)

III.2.3. Suivi pharmaceutique en hospitalisation de jour (HDJ)

Au départ le patient revient deux fois par semaine en HDJ pendant quinze jours à trois semaines puis il revient une fois par semaine jusqu'au J100. Si le patient présente une GVH, une infection ou toute autre complication, le suivi en hôpital de jour peut être rapproché ou le patient peut être hospitalisé sur une durée plus ou moins longue.

Le pharmacien vient réaliser un entretien pharmaceutique toutes les semaines jusqu'au J100.

Si le patient présente des facteurs de non adhésion thérapeutique identifiés lors des entretiens précédents ou si le patient est angoissé face au nombre de médicaments à prendre tous les jours, le pharmacien viendra voir le patient dès sa sortie deux fois par semaine pendant les trois premières semaines puis une fois par semaine. Des entretiens téléphoniques entre deux rendez-vous en HDJ peuvent être également mis en place si le patient en éprouve le besoin ou si le pharmacien juge qu'un suivi renforcé est nécessaire.

Ces entretiens pharmaceutiques ont pour objectifs :

- D'évaluer l'adhésion thérapeutique : identification précoce des facteurs de non adhésion thérapeutique, anticipation en proposant des solutions adaptées à chaque patient en fonction des difficultés rencontrées et évaluation de l'efficacité de ces solutions
- De faire le point régulièrement sur les effets secondaires des traitements ressentis par le patient
- D'aider à l'organisation du retour à domicile : qui fait le pilulier, où sont conservés les médicaments, qui gère le stock des traitements, autres moyens mis en place pour se rappeler de prendre ses traitements en dehors du pilulier...
- De s'assurer d'une alimentation suffisante, du respect des règles hygiéno-diététiques, de l'absence de difficultés à prendre les traitements
- De sensibiliser sur l'automédication et l'iatrogénie
- De rendre autonome le patient : dès que le patient maîtrise son traitement et a sa propre organisation, avec son accord, les plans de prise sont arrêtés mais pas le suivi pharmaceutique qui lui dure jusqu'au J100

- Répondre aux questions du patient
- D'être à l'écoute et de rassurer si besoin
- D'aider à la récupération physique et morale du patient : asthénie, sommeil, anxiété, baisse de moral, activité physique : marche...
- Faire le lien avec les praticiens de ville si besoin

Ces entretiens pharmaceutiques sont combinés à la visite du médecin afin de favoriser les échanges et de s'assurer de la transmission des informations entre pharmacien-médecin, de revoir les prescriptions au fur et à mesure, de présenter au patient un discours fluide et harmonieux entre ces professionnels.

III.2.4. Suivi pharmaceutique après 3 mois post greffe

Le suivi pharmaceutique qui précède a permis de rendre le patient autonome dans la connaissance et la maîtrise de son traitement, dans la gestion des situations à risques et des conduites à tenir à appliquer, d'avoir acquis les compétences nécessaires pour faire face aux difficultés liées aux traitements, liées aux complications de la greffe à court terme et long terme, à la connaissance du parcours de soins restant post greffe. Par conséquent, le suivi pharmaceutique réalisé par le pharmacien hospitalier s'arrête à partir du J100. De plus, le pharmacien d'officine s'est familiarisé au cours des 3 mois qui se sont écoulés à la prise en charge spécifique de ces patients et tend à prendre le relais du pharmacien hospitalier plus on s'éloigne de la greffe. Néanmoins, le pharmacien hospitalier reste disponible mais sur une démarche de sollicitation de celui-ci par le patient (qui possède le numéro pour joindre directement le pharmacien hospitalier), par l'hématologue, par l'infirmier de coordination de greffe et par les praticiens de ville.

Objectifs du projet AdHemLim

Les objectifs de l'étude AdHemLim (étude pilote de l'adhésion médicamenteuse et de sa persistance dans le temps chez les patients recevant une allogreffe de CSH au CHU de Limoges) étaient :

- D'évaluer l'adhésion thérapeutique chez les patients recevant une allogreffe de CSH afin d'avoir des données spécifiques sur cette population cible
- D'identifier les facteurs de non adhésion thérapeutique pouvant survenir chez cette population de patients
- D'évaluer les croyances des patients vis-à-vis des médicaments
- De trouver des axes d'amélioration dans la prise en charge pharmaceutique réalisée par le pharmacien hospitalier
- D'évaluer la satisfaction des patients par rapport à l'intégration du pharmacien hospitalier dans leur parcours de soins
- De trouver des axes d'amélioration du lien ville-hôpital

Cette thèse repose sur le projet AdHemLim et va présenter les résultats préliminaires de cette étude.

Matériels et Méthodes

I. Evaluation de l'adhésion thérapeutique chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I.1. Caractéristiques de l'étude

I.1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude pilote prospective d'une durée de 15 mois.

I.1.2. Population étudiée

La population étudiée correspondait aux patients hospitalisés au CHU de Limoges dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire pour une allogreffe de CSH.

I.1.3. Critère d'inclusion

Tous les patients allogreffés au CHU de Limoges ayant donné leur consentement ont été inclus dans cette étude.

I.1.4. Critères de non inclusion

Les patients qui ne pouvaient pas faire partie de cette étude étaient :

- Les patients hospitalisés dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire pour un autre motif qu'une allogreffe de CSH
- Les patients recevant une greffe de CSH qui ne donnaient pas leur accord pour participer à l'étude
- Les personnes sous tutelle, sous curatelle
- Les patients mineurs
- Les patients qui rechutaient de leur maladie à la suite de l'allogreffe

I.2. Hypothèse de l'étude

La complexité des prescriptions post-allogreffes, ainsi qu'un changement important du mode de vie des patients, font supposer une évolution de l'adhésion thérapeutique hétérogène en fonction des classes thérapeutiques et des patients pendant le parcours de soins post-greffe.

I.3. Variables étudiées

Les variables sociodémographiques (âge, sexe), ainsi que la date de la greffe de CSH et la durée d'hospitalisation ont été collectées pour chaque patient.

Comorbidités

L'évaluation des comorbidités du patient sur la mortalité à 1 an a été réalisée à l'aide du score de Charlson.(63)

Ce score pouvait aller de 0 à 37. Chaque item était pondéré et pouvait prendre les valeurs suivantes : 1, 2, 3 et 6. Le score de Charlson a été calculé en faisant la somme de chaque item.

Interprétation du score de Charlson :

- 0 : impact des comorbidités faible = risque de mortalité à 1 an augmenté de 12%
- 1-2 : impact des comorbidités modéré = risque de mortalité à 1 an augmenté de 26%
- 3-4 : impact des comorbidités élevé = risque de mortalité à 1 an augmenté de 52%
- >5 : impact des comorbidités très élevé = risque de mortalité à 1 an augmenté de 85%

Pathologies hématologiques

Les pathologies hématologiques des patients ont été regroupées selon l'atteinte de la lignée lymphoïde ou myéloïde, et une catégorie autre comprenant : les SMD, la myélofibrose, et l'anémie réfractaire avec excès de blaste. Le détail des pathologies hématologiques des patients a ensuite été présenté dans le tableau 13.

Pathologies chroniques avant la greffe

Les pathologies chroniques avant la greffe ont été classées par groupes d'atteinte d'organe suivants :

- Atteinte cardio-métabolique : hypertension artérielle, syndrome coronarien aigu, dyslipidémie
- Atteinte respiratoire : syndrome d'apnée du sommeil, asthme
- Cancer solide : cancer du sein, cancer utérin
- Atteinte rhumatoïde : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, algodystrophie
- Atteinte digestive : rectocolite hémorragique, maladie cœliaque, syndrome de l'intestin irritable
- Hypothyroïdie
- Hypertrophie bénigne de la prostate
- Thrombose veineuse profonde
- Thrombocytémie

Traitements chroniques avant la greffe

Les traitements des pathologies chroniques qui étaient pris par le patient avant la greffe ont été regroupés en fonction de leur classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

La classe ATC d'un médicament se découpe en quatre niveaux :

- Niveau 1 : correspond à l'organe ou au système corporel sur lequel le médicament va avoir une action
- Niveau 2 : correspond au groupe thérapeutique principal
- Niveau 3 : correspond à la classe pharmacologique
- Niveau 4 : correspond à la classe chimique et au mode d'action du médicament

Pour décrire ces médicaments, ils ont été regroupés à l'aide du niveau 1 et 2 de leur classe ATC.

I.4. Critères de jugement

I.4.1. Critère de jugement principal

L'objectif premier de cette étude était d'évaluer les facteurs associés à une modification d'une ou plusieurs des phases de l'adhésion thérapeutique (acceptation, observance, persistance).

Le niveau d'adhésion thérapeutique des patients aux médicaments a été évalué par le test de Morisky à 8 items (annexe 2), et un entretien semi-directif avant la greffe si le patient prenait des médicaments pour d'autres pathologies chroniques, à J15, M+3, M+6, M+9 et M+12.(64)

Le score de Morisky 8 items était compris entre 0 et 13. L'adhésion thérapeutique était considérée comme bonne si le score de Morisky obtenu pour un patient était ≥ 11 . Si le score de Morisky était inférieur à la valeur 11, l'adhésion thérapeutique était considérée comme mauvaise.

La modification de l'adhésion thérapeutique des patients a été évaluée en prenant en compte deux paramètres : l'évolution du score de Morisky et l'évolution de la présence de facteurs de non adhésion thérapeutique identifiés pendant les entretiens semi-directifs.

I.4.2. Critères de jugement secondaires

- **Objectif secondaire 1** : Evaluer les représentations (priorisation / hiérarchisation / croyances) du patient vis-à-vis de ses médicaments

La représentation (priorisation / hiérarchisation / croyances) a été évaluée par le questionnaire « belief about medicines » : BMQ (annexe 3) avant la greffe si le patient prenait des traitements pour d'autres pathologies chroniques, à J15, M+6 et M+12.(65)

Le BMQ est constitué de deux échelles, elles-mêmes constituées de deux sous échelles :

- Une **échelle spécifique** qui contenait 10 items (items 1 à 10), score compris entre 10 et 50. Cette échelle évaluait les croyances d'une personne par rapport à sa prescription.
 - Sous échelle « necessity » (item 1, 3, 4, 7 et 10), score compris entre 5 et 25 : permettait d'évaluer les croyances des patients sur la nécessité du médicament prescrit et le besoin personnel
 - Sous échelle « concerns » (item 2, 5, 6, 8 et 9), score compris entre 5 et 25 : permettait d'évaluer l'inquiétude des patients sur le risque de dépendance et de survenue d'effets secondaires liés aux médicaments

Interprétation des sous échelles :

Necessity :

- Score compris entre 5 et 15 : représentait des croyances négatives (le patient ne croyait pas ou peu à la nécessité du traitement)
- Score compris entre 16 et 25 : représentait des croyances positives (le patient croyait que les traitements prescrits étaient nécessaires)

Concerns :

- Score compris entre 5 et 15 : représentait des croyances positives (le patient n'avait pas ou peu d'inquiétude vis-à-vis des effets à long terme des médicaments)
- Score compris entre 16 et 25 : représentait des croyances négatives (le patient avait des inquiétudes vis-à-vis des effets à long terme des médicaments)

- Une **échelle générale** qui contenait 8 items (items 11 à 18), score compris entre 8 et 40. Cette échelle permettait d'évaluer la représentation sociale et les croyances générales d'une personne sur les médicaments.
 - Sous échelle « harm » (item 12, 13, 15 et 16), score compris entre 4 et 20 : permettait d'évaluer les croyances des patients concernant les apports nocifs des médicaments
 - Sous échelle « overuse » (item 11, 14, 17 et 18), score compris entre 4 et 20 : permettait d'évaluer les croyances des patients relatives aux médecins et à leurs pratiques

Interprétation des sous échelles harm et overuse :

- Score compris entre 4 et 12 : représentait des croyances positives (le patient croyait que les pratiques médicales étaient appropriées et justifiées, les patients croyaient que les médicaments n'apportaient peu ou pas d'effets nocifs)
- Score compris entre 13 et 20 : représentait des croyances négatives (le patient croyait que les pratiques médicales étaient inappropriées et injustifiées, les patients croyaient que les médicaments apportaient des effets nocifs)

Chaque item a été évalué sur une échelle de Likert en 5 points :

- 1 point : fortement en désaccord
- 2 points : en désaccord
- 3 points : incertain
- 4 points : d'accord
- 5 points : fortement d'accord

L'évolution au cours du temps des croyances spécifiques et générales des patients a été évaluée de manière descriptive.

- **Objectif secondaire 2** : Evaluer la représentation des informations données sur les médicaments de la greffe en fonction des professionnels de santé accompagnant le patient greffé (hématologue, médecin généraliste, pharmaciens hospitalier et officinal, infirmiers de coordination de greffe)

L'évaluation de la représentation des informations données par les différents professionnels de santé a été faite à l'aide d'un questionnaire ad hoc à réponses fermées (annexe 4 et 5) avant la greffe, à M+3, M+6 et M+12.

Chaque question présentait le même choix de réponse :

- Hématologue,
- Médecin traitant,
- Pharmacien hospitalier,
- Pharmacien d'officine,
- Infirmiers de greffe,
- Aucune de ces personnes
- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

I.5. Déroulé de l'étude : entretien pharmaceutique et questionnaires

a. Avant la greffe

Si le patient présentait des traitements chroniques avant la greffe :

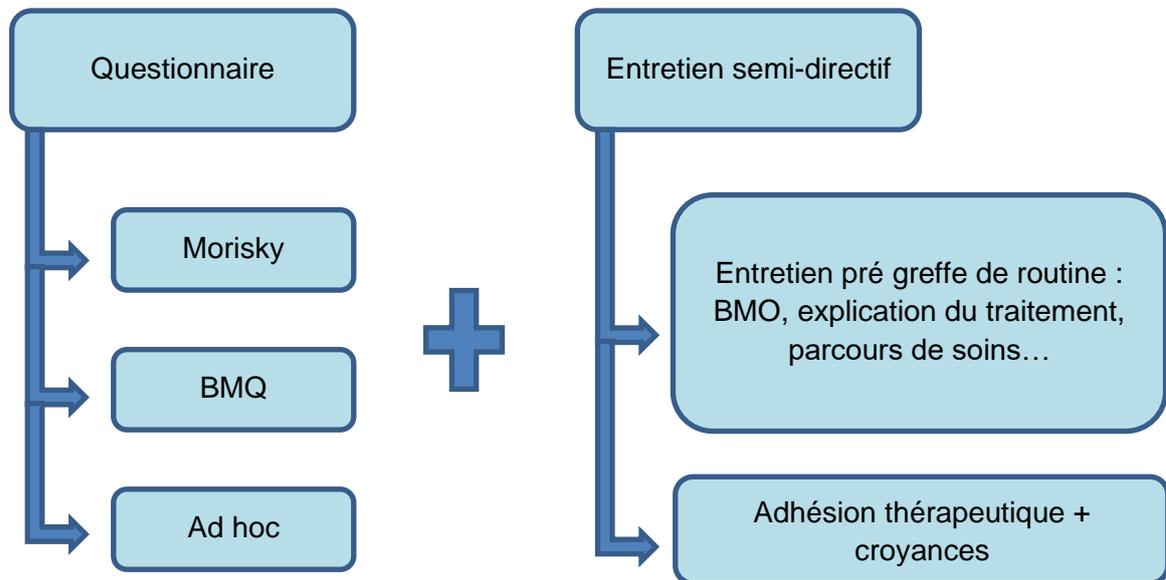


Figure 12 : Déroulé de l'entretien pré-greffe si présence de traitement chronique

Si le patient ne présentait pas de traitement chronique avant la greffe :

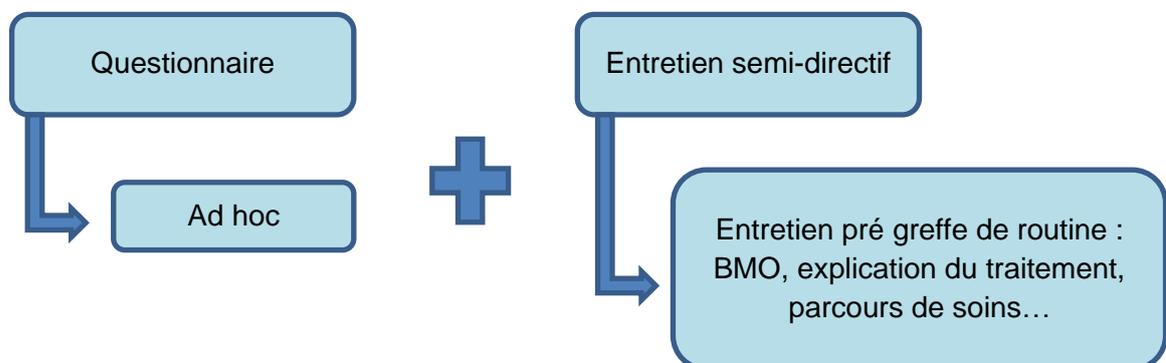


Figure 13 : Déroulé de l'entretien pré-greffe si absence de traitement chronique

b. Post greffe : 15 jours après la sortie d'hospitalisation

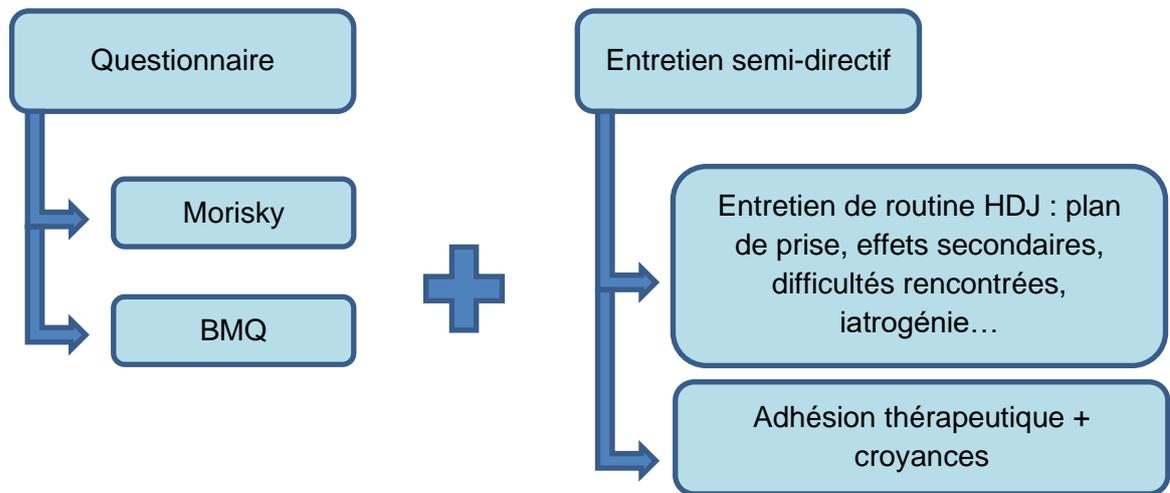


Figure 14 : Déroulé de l'entretien à J15

c. Post greffe : M+3

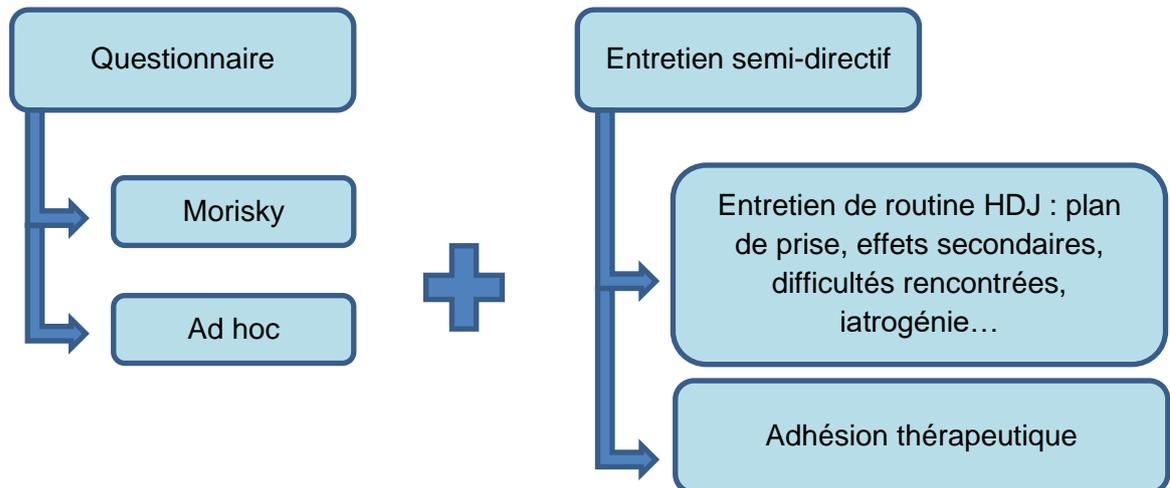


Figure 15 : Déroulé de l'entretien à 3 mois post greffe

d. Post greffe : M+6

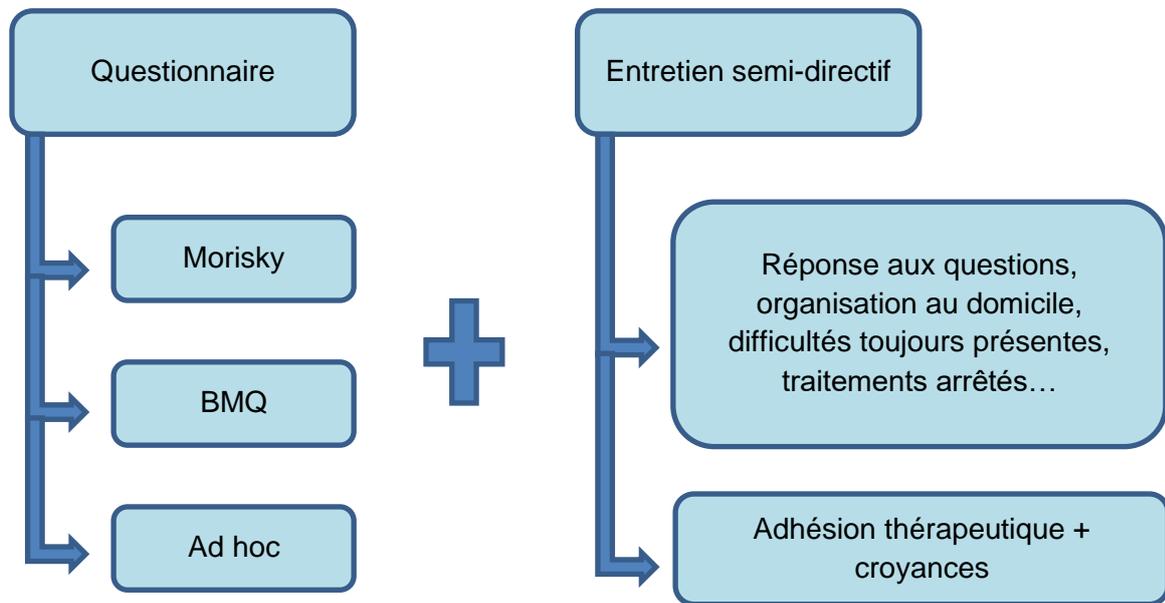


Figure 16 : Déroulé de l'entretien à 6 mois post greffe

e. Post greffe : M+9

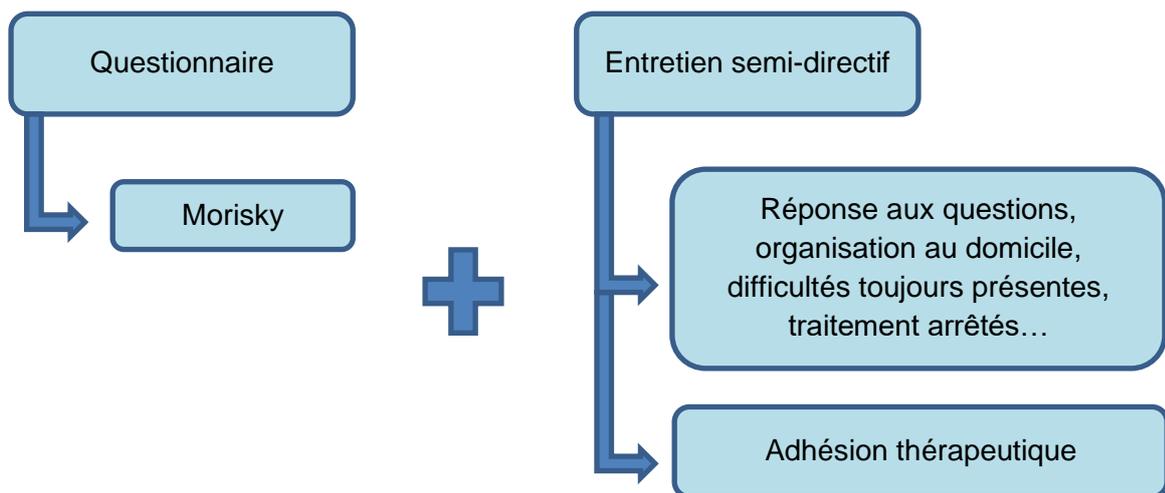


Figure 17 : Déroulé de l'entretien à 9 mois après la greffe

f. Post greffe : M+12

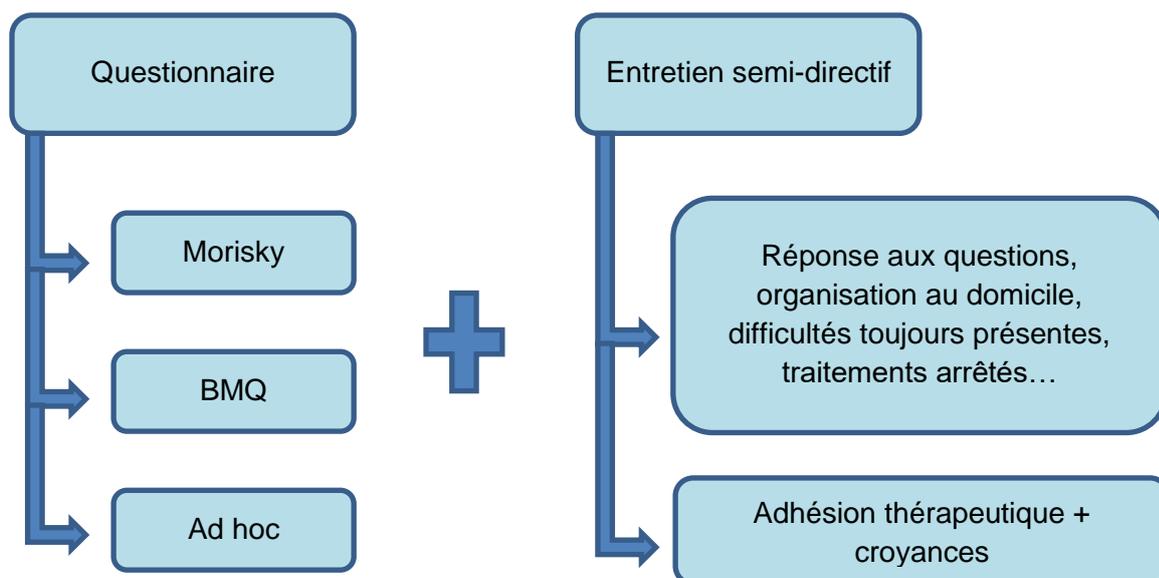


Figure 18 : Déroulé de l'entretien 1 an post greffe

I.6. Analyses statistiques

La description des variables quantitatives a été faite en utilisant des indices de position et de dispersion habituels. La description des variables qualitatives a été faite en exprimant l'effectif de patients concernés pour chaque variable d'intérêt et par leur fréquence. Du fait du caractère pilote de l'étude mais aussi qu'il s'agisse d'une évaluation intermédiaire, il n'a pas été envisagé à ce stade de réaliser de statistiques analytiques et comparatives. Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel JASP®.

Les résultats présentés dans ce manuscrit correspondent aux résultats préliminaires de l'étude AdHemLim.

Les résultats suivants n'ont pas pu être présentés dans ce manuscrit mais seront disponibles à la fin du projet :

- Le taux d'adhésion thérapeutique à M+12
- La comparaison du score de Morisky obtenu par le remplissage du questionnaire par le patient au score évalué par le pharmacien lors de l'entretien pharmaceutique
- La persistance de l'adhésion thérapeutique au cours de la période étudiée
- L'évolution des croyances spécifiques et générales au cours de la période étudiée
- Les associations entre des déterminants des croyances du patient, ainsi que des facteurs d'échappement de l'adhésion thérapeutique selon la classification de l'OMS (variables indépendantes) et les dimensions de l'adhésion thérapeutique (variables dépendantes) seront évalués par des modèles de régression logistique

Résultats

I. Description de la population étudiée

Un total de 22 patients a été inclus à la date du 31/07/2022. La première inclusion a eu lieu le 31/03/2021, et la dernière inclusion retenue a eu lieu le 12/07/2022. Un seul patient a refusé de participer à cette étude durant cette période.

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau numéro 13.

Tableau 13 : Descriptif de la population étudiée

Variables étudiées	
Age moyen de la population (en années)	56,8 ± 9,4
Homme ; n (%)	9 (40,9)
Sex ratio (H/F)	0,69
Durée moyenne d'hospitalisation (en semaines)	5,5 ± 1,6
Durée moyenne d'hospitalisation (en jours)	38,7 ± 12,1
Nombre de patients en fonction de l'étape du parcours de soins ; n (%)	
Avant la greffe	22 (100,0)
J15	19 (86,4)
M+3	15 (68,2)
M+6	11 (50,0)
M+9	8 (36,4)
M+12	6 (27,3)
Nombre de patients ayant rechuté au cours du parcours de soins ; n (%)	
J15	0 (0,0)
M+3	2 (9,1)
M+6	1 (4,5)
M+9	1 (4,5)
M+12	0 (0,0)
Etude de l'impact des comorbidités sur la mortalité à 1 an : résultat du score Charlson ; n (%)	
>5 : très élevée (85%)	0 (0,0)
3-4 : élevée (52%)	4 (18,1)
1-2 : modérée (26%)	10 (45,5)
0 : faible (12%)	8 (36,4)

Variables étudiées

Pathologie hématologique ; n (%)

Lymphoïde	3 (13,6)
Myéloïde	10 (45,5)
Autres	9 (40,9)

Détail des pathologies hématologiques ; n (%)

Anémie réfractaire avec excès de blaste	1 (4,5)
Leucémie aigüe myéloblastique	2 (9,2)
Lymphome T cutanée	1 (4,5)
Lymphome T non hodgkinien	1 (4,5)
Leucémie aigüe myéloïde	8 (36,5)
Myélofibrose	1 (4,5)
Syndrome de Sezary transformé	1 (4,5)
Syndrome myélodysplasique	7 (31,8)

Pathologies chroniques avant la greffe ; n (%)

	16 (72,7)
Atteinte cardio-métabolique	12 (75,0)
Atteinte respiratoire	3 (18,7)
Cancer solide	3 (18,7)
Atteinte rhumatoïde	3 (18,7)
Atteinte digestive	3 (18,7)
Hypothyroïdie	1 (6,3)
Thrombose veineuse profonde	1 (6,3)
Hypertrophie bénigne de la prostate	2 (12,5)
Thrombocytémie	1 (6,3)

Traitements chroniques avant la greffe ; n (%)

16 (72,7)

Automédication

Système nerveux	17 (77,3)
Analgésiques	17 (100,0)
Voies digestives et métaboliques	
Médicaments des désordres fonctionnels intestinaux	2 (11,8)
Médicaments des troubles de l'acidité	1 (5,9)

Un patient est décédé au cours de l'hospitalisation post greffe et un patient a décidé d'arrêter l'étude à 3 mois post greffe.

Les comorbidités les plus fréquentes mesurées à l'aide du score de Charlson correspondaient aux cancers hématologiques : leucémie (40,9% ; 9), lymphome (13,6% ; 3) ou tumeur (9,1% ; 2). Deux patients avaient des problèmes articulaires, un patient avait pour comorbidité un infarctus du myocarde et un autre patient avait une maladie pulmonaire chronique. (annexe 6)

Les médicaments les plus fréquemment rencontrés avant la greffe pour les pathologies chroniques préexistantes appartenait aux trois groupes thérapeutiques principaux suivants :

- Médicaments des troubles de l'acidité
- Antiviraux à usage systémique
- Antimycosiques à usage systémique

Au total, 47 classes ATC ont été répertoriées et sont présentées en annexe 7.

Seulement 5 patients ne prenaient pas de traitement en automédication. Les 17 patients automédiqués prenaient tous du paracétamol, deux d'entre eux prenaient du phloroglucinol, un patient prenait de l'ibuprofène et un autre prenait un antiacide (bicarbonate de sodium).

II. Etude de l'adhésion thérapeutique

L'entretien pharmaceutique avant la greffe et l'entretien de sortie d'hospitalisation ont duré en moyenne une heure chacun. Les entretiens de suivi ont duré en moyenne 20 à 30 minutes.

Le nombre d'entretiens qui ont été effectués par mois était variable en fonction du nombre de patients en cours de suivi et surtout en fonction de l'étape où ils en étaient dans leur parcours de soin.

Sur la période d'étude, 22 entretiens pharmaceutiques pré-greffe, 20 entretiens pharmaceutiques de sortie et 295 entretiens pharmaceutiques de suivi ont été réalisés. Au total, 337 entretiens pharmaceutiques ont été réalisés.

L'évaluation de l'adhésion thérapeutique n'a pas été réalisée sur l'effectif complet de patients à chaque étape du parcours de soins. Les raisons et les effectifs patients concernés par cette évaluation intermédiaire de l'adhésion thérapeutique sont présentés sur la figure 19.

Les résultats du score de Morisky 8 items obtenus pour chaque patient à l'aide de l'auto questionnaire et administré par l'entretien pharmaceutique aux différents temps d'étude sont présentés dans le tableau 14.

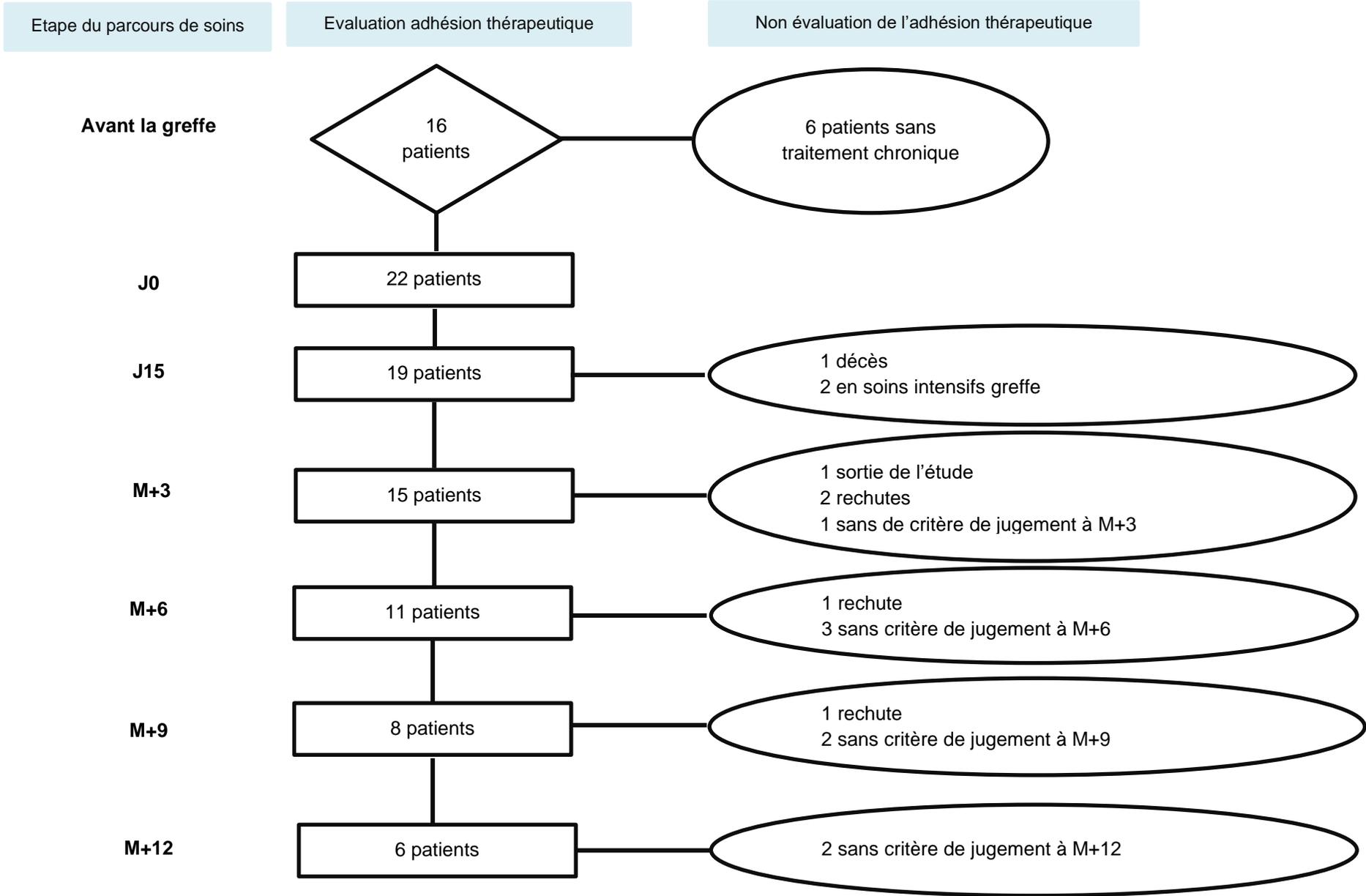


Figure 19 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'adhésion thérapeutique a été évaluée

Tableau 14 : Résultats du score de Morisky pour chaque patient en fonction de l'étape du parcours de soins à l'aide de l'auto-questionnaire (Q) ou administré par l'entretien pharmaceutique (EP).

Patients	Avant greffe Q	Avant greffe EP	J15 Q	J15 EP	M+3 Q	M+3 EP	M+6 Q	M+6 EP	M+9 Q	M+9 EP	M+12 Q	M+12 EP
1	12	12	13	13	12	12	12	12				
2	13	13	13	13	12	12	12	12	12	12	13	12
3	13	12	12	12	12	12	12	12	10	8		
4	11	11	12	13	12	13	13	13	13	13	13	13
5	13	13	12	12	12	12	13	13	11	11	12	11
6	12	12	13	13	12	13	13	13	13	13	13	13
7	12	12	13	13								
8	12	12	11	12	11	12	11	11	12	12	12	12
9			13	13	13	13						
10	12	12	10	10	12	10						
11			8	8	8	8						
12			12	13								
13	13	13	13	13	13	13	13	13				
14	12	12										
15	12	12										
16	11	11	12	13	13	9	12	12				
17	11	11	11	12								
18	12	12										
19			12	12	13	13	8	8	12	12	12	12
20			11	10								
21			13	13	12	12	12	12	12	12		
22	13	13	12	12	12	12						

Les différentes variables qui ont été utilisées et étudiées pour déterminer l'adhésion thérapeutique des patients tout au long du parcours de soins post greffe sur 1 an, sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Evaluation de l'adhésion thérapeutique, identification des facteurs de non adhésion thérapeutique, proposition de solutions

Variables étudiées	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+9 n=8 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Adhésion thérapeutique avec le questionnaire rempli par le patient						
Bonne adhésion	16 (100,0)	17 (89,4)	14 (93,3)	9 (81,8)	7 (87,5)	6 (100,0)
Mauvaise adhésion	0 (0,0)	2 (10,6)	1 (6,7)	2 (18,2)	1 (12,5)	0 (0,0)
Adhésion thérapeutique évaluée par le pharmacien (entretien semi-directif)						
Bonne adhésion	16 (100,0)	16 (84,2)	12 (79,9)	9 (81,8)	7 (87,5)	6 (100,0)
Mauvaise adhésion	0 (0,0)	3 (15,8)	3 (20,1)	2 (18,2)	1 (12,5)	0 (0,0)
Différence entre le résultat des deux Morisky	1 (6,3)	6 (31,6)	5 (33,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (33,3)
Augmentation du score de Morisky par le pharmacien par rapport à l'évaluation du patient lui même	0 (0,0)	4 (66,7)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Items du score Morisky ayant fait perdre des points dans la cotation avec questionnaire						
Lorsque vous voyagez ou que vous quittez votre domicile, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?	2 (12,5)	1 (5,3)	1 (6,7)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pour beaucoup de gens, prendre ses médicaments tous les jours est contraignant. Est-ce le cas pour vous ?	6 (37,5)	10 (52,6)	7 (46,7)	5 (45,5)	2 (25,0)	0 (0,0)
Avez-vous mis en place des moyens pour vous rappeler la prise de vos médicaments ?	6 (37,5)	4 (21,1)	3 (20,0)	2 (18,2)	3 (37,5)	2 (33,3)
A quelle fréquence éprouvez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?	1 (6,3)	3 (15,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (16,7)

Variables étudiées	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+9 n=8 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Les gens oublient parfois de prendre leurs médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. En réfléchissant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris l'un de vos médicaments ?	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avez-vous pris vos médicaments hier ?	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Items du score Morisky ayant fait perdre des points dans la cotation par le pharmacien						
Lorsque vous voyagez ou que vous quittez votre domicile, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?	2 (12,5)	1 (5,3)	2 (13,3)	1 (9,1)	1 (12,5)	0 (0,0)
Pour beaucoup de gens, prendre ses médicaments tous les jours est contraignant. Est-ce le cas pour vous ?	7 (43,7)	10 (52,6)	8 (53,3)	5 (45,5)	2 (25,0)	1 (16,7)
Avez-vous mis en place des moyens pour vous rappeler la prise de vos médicaments ?	5 (31,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	3 (37,5)	2 (33,3)
A quelle fréquence éprouvez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?	1 (6,3)	3 (15,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?	0 (0,0)	3 (15,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (16,7)
Les gens oublient parfois de prendre leurs médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. En réfléchissant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris l'un de vos médicaments ?	0 (0,0)	1 (5,3)	3 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avez-vous pris vos médicaments hier ?	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Facteurs de non adhésion thérapeutique identifiés						
Aucun	14 (87,4)	15 (78,9)	11 (73,3)	11 (100,0)	6 (75,0)	5 (83,3)
Oubli d'emporter les traitements lors de la sortie du domicile	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oubli de prise	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Effets secondaires digestifs	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autres effets secondaires	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Variables étudiées	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+9 n=8 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Baisse de la vigilance	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (16,7)
Complexité du traitement et des modalités de prise	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Causes multiples	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Solutions à mettre en place proposées						
Aucune	14 (87,4)	15 (78,9)	11 (73,3)	11 (100,0)	6 (75,0)	5 (83,3)
Emporter le pilulier	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rappel importance/rôle de chaque médicament	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prescription de médicaments pour la prise en charge des effets secondaires	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Moyens multiples pour se rappeler de prendre ses traitements	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Faire le pilulier dans un endroit calme et en étant concentré	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rappel spécifique du rôle des prophylaxies antiinfectieuses	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (16,7)

Une différence du résultat obtenu entre les deux façons d'évaluer le score de Morisky a été observée dans 20,0% des cas au total. Dans 53,3% des cas, le patient avait surestimé son observance par rapport à l'évaluation réalisée par le pharmacien. Les deux principaux items sur lesquels le patient et le pharmacien ont eu des divergences pour la cotation étaient :

- Avez-vous mis en place des moyens pour vous rappeler la prise de vos médicaments ? Cet item correspond à 53,3% des divergences observées entre le patient et le pharmacien. Dans la majorité des cas, le patient cochant sur le questionnaire qu'il n'avait pas mis en place de moyen pour se rappeler la prise de ses traitements alors qu'il utilisait le pilulier
- Pour beaucoup de gens, prendre ses médicaments tous les jours est contraignant. Est-ce le cas pour vous ? Cet item correspond à 40,0% des divergences observées entre le patient et le pharmacien. Dans la majorité des cas, le patient cochant que la prise des traitements n'était pas contraignante pour lui alors qu'à l'oral il mentionnait bien cette contrainte.

Sur les 75 évaluations de l'adhésion thérapeutique qui ont été réalisées au cours de l'étude, dans 2,6% des cas une différence de cotation des items a été observée entre l'auto-questionnaire et l'évaluation du pharmacien sans avoir entraîné une modification totale du score de Morisky.

Des mesures de rattrapage afin d'éviter l'échappement à l'adhésion thérapeutique ont été mises en place avant la greffe (n=2), à J15 (n=3), à M+3 (n=2) et à M+9 (n=1) après avoir identifié des facteurs de non adhésion thérapeutique. L'évaluation de l'efficacité de ces mesures a été réalisée au temps d'évaluation suivant leur mise en place (exemple : pour les mesures mises en place avant la greffe, l'évaluation de leur efficacité a été réalisée à J15).

Les résultats sont les suivants :

- A J15 : 100% des mesures ont été efficaces pour les 2 patients
- A M+3 : les mesures n'ont pas été efficaces pour 1 seul patient sur les 3 concernés mais elles ont quand même évité que l'adhésion médicamenteuse de ce patient ne se détériore
- A M+6 : 100% des mesures ont été efficaces pour les 2 patients
- A M+12 : 1 seul patient concerné avec une inefficacité des mesures mises en place

L'évaluation de l'efficacité des mesures mises en place à M+6 n'a pas été réalisée car aucun facteur de non adhésion thérapeutique n'a été identifié pour les patients à cette étape du parcours de soins.

III. Etude des représentations du patient vis-à-vis des médicaments (priorisation / hiérarchisation / croyances)

L'évaluation des représentations des patients vis-à-vis des médicaments a été réalisée avant la greffe (pour les patients qui avaient au moins un traitement chronique avant l'allogreffe de CSH), à J15, M+6 et M+12. Les effectifs pour lesquels l'évaluation a pu être réalisée au différent temps sont résumés dans le diagramme de flux (Figure 20).

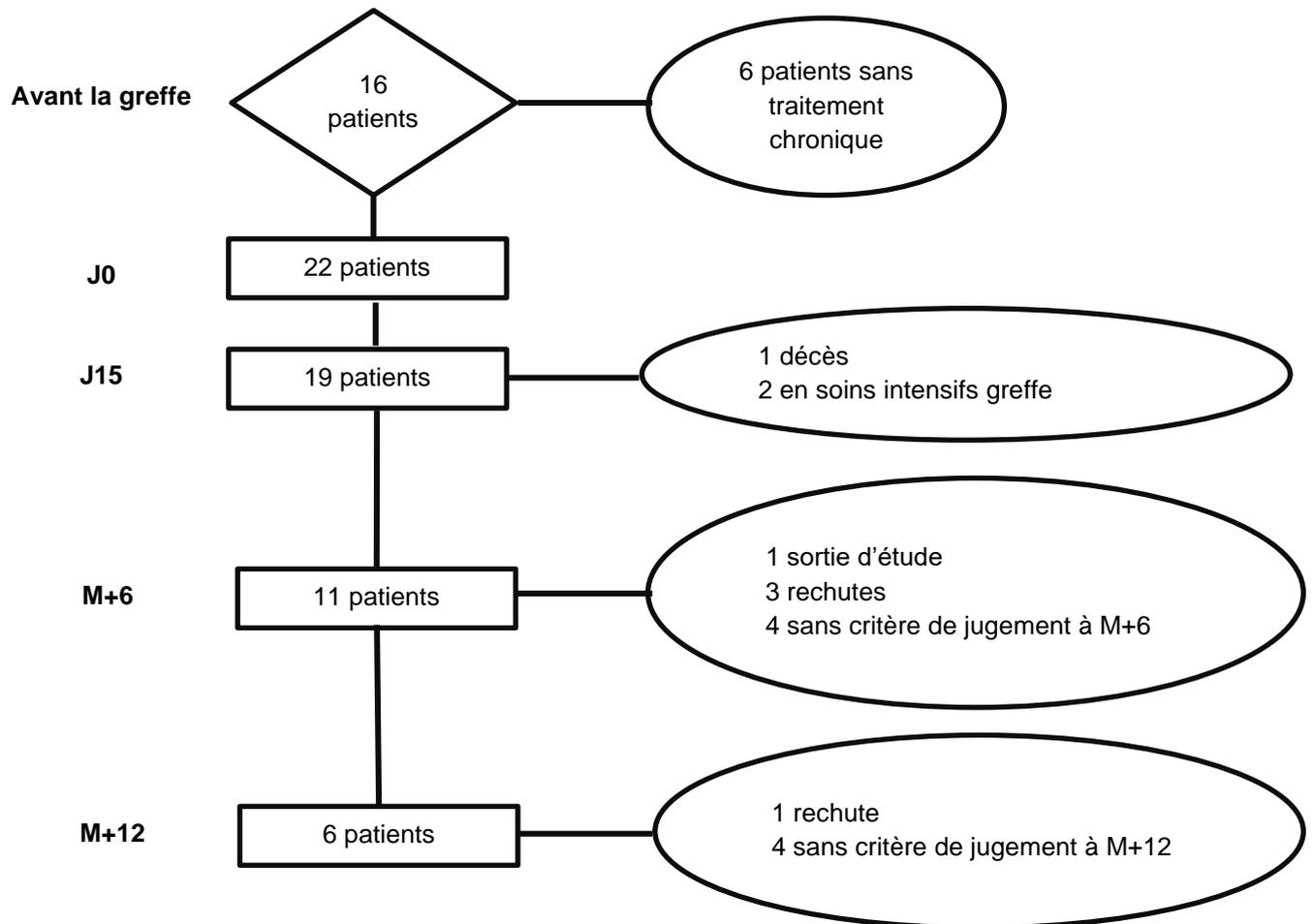


Figure 20 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'évaluation des croyances a été réalisée

Les résultats de l'évaluation des croyances et des représentations des patients vis-à-vis des médicaments sont présentés dans le tableau 16 pour chacun des items du BMQ.

Tableau 16 : Evaluation des croyances et des représentations des patients vis à vis des médicaments pour chaque item

Items du BMQ	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Echelle spécifique				
Item 1 : Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal				
Avis favorable	15 (93,7)	16 (84,2)	9 (81,8)	6 (100,0)
Incertain	1 (6,3)	2 (10,5)	2 (18,2)	0 (0,0)
Avis défavorable	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 3 : Dans l'avenir, ma santé dépendra de mes médicaments				
Avis favorable	14 (87,5)	13 (68,4)	10 (91,0)	5 (83,3)
Incertain	2 (12,5)	5 (26,3)	1 (9,0)	1 (16,7)
Avis défavorable	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 4 : Sans mes médicaments, je serais très malade				
Avis favorable	15 (93,7)	17 (89,4)	11 (100,0)	5 (83,4)
Incertain	1 (6,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (16,6)
Avis défavorable	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 7 : Ma vie serait impossible sans mes médicaments				
Avis favorable	13 (81,2)	16 (84,2)	7 (63,6)	5 (83,3)
Incertain	2 (12,5)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avis défavorable	1 (6,3)	1 (5,3)	4 (36,4)	1 (16,7)

Items du BMQ	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Item 10 : Mes médicaments perturbent ma vie				
Avis favorable	4 (25,0)	5 (26,3)	2 (18,2)	1 (16,7)
Incertain	4 (25,0)	4 (21,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avis défavorable	8 (50,0)	10 (52,5)	9 (81,8)	5 (83,3)
Item 2 : Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments				
Avis favorable	16 (100,0)	18 (94,7)	11 (100,0)	6 (100,0)
Incertain	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avis défavorable	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 5 : Je m'inquiète quelques fois des effets à long terme de mes médicaments				
Avis favorable	10 (62,5)	9 (47,4)	6 (54,5)	4 (66,7)
Incertain	1 (6,3)	5 (26,3)	3 (27,3)	0 (0,0)
Avis défavorable	5 (31,2)	5 (26,3)	2 (18,2)	2 (33,3)
Item 6 : Mes médicaments sont un mystère pour moi				
Avis favorable	2 (12,5)	6 (31,6)	3 (27,3)	0 (0,0)
Incertain	3 (18,7)	3 (15,8)	0 (0,0)	1 (16,7)
Avis défavorable	11 (68,8)	10 (52,6)	8 (72,7)	5 (83,3)
Item 8 : Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments				
Avis favorable	4 (25,0)	4 (21,2)	3 (27,3)	1 (16,7)
Incertain	2 (12,5)	4 (21,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Avis défavorable	10 (62,5)	11 (57,6)	7 (63,6)	5 (83,3)

Items du BMQ	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Item 9 : Je m'inquiète quelque fois de devenir trop dépendant de mes médicaments				
Avis favorable	4 (25,0)	3 (15,8)	3 (27,3)	1 (16,7)
Incertain	3 (18,7)	4 (21,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Avis défavorable	9 (56,3)	12 (63,0)	6 (54,5)	5 (83,3)
Echelle générale				
Item 11 : Les médecins utilisent trop de médicaments				
Avis favorable	1 (6,3)	5 (26,4)	2 (18,2)	0 (0,0)
Incertain	6 (37,4)	7 (36,8)	4 (36,4)	1 (16,7)
Avis défavorable	9 (56,3)	7 (36,8)	5 (45,4)	5 (83,3)
Item 14 : Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux				
Avis favorable	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Incertain	4 (25,0)	6 (31,6)	2 (18,2)	0 (0,0)
Avis défavorable	12 (75,0)	12 (63,1)	9 (81,8)	6 (100,0)
Item 17 : Les médecins accordent trop de confiance aux médicaments				
Avis favorable	1 (6,3)	4 (21,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Incertain	3 (18,7)	6 (31,6)	1 (9,1)	1 (16,7)
Avis défavorable	12 (75,0)	9 (47,2)	8 (72,7)	15 (83,3)

Items du BMQ	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Item 18 : Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments				
Avis favorable	0 (0,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Incertain	3 (18,7)	2 (10,5)	2 (18,2)	0 (0,0)
Avis défavorable	13 (81,3)	14 (73,7)	9 (81,8)	6 (100,0)
Item 12 : Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps				
Avis favorable	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Incertain	4 (25,0)	2 (10,5)	2 (18,2)	0 (0,0)
Avis défavorable	12 (75,0)	17 (89,5)	9 (81,8)	6 (100,0)
Item 13 : La plupart des traitements provoquent une dépendance				
Avis favorable	2 (12,5)	4 (21,2)	3 (27,3)	0 (0,0)
Incertain	3 (18,7)	8 (42,0)	3 (27,3)	3 (50,0)
Avis défavorable	11 (68,8)	7 (36,8)	5 (45,4)	3 (50,0)
Item 15 : Les traitements font plus de mal que de bien				
Avis favorable	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (9,1)	1 (16,7)
Incertain	5 (25,0)	5 (26,4)	1 (9,1)	1 (16,7)
Avis défavorable	15 (75,0)	13 (68,3)	9 (81,8)	4 (66,6)
Item 16 : Tous les traitements sont des poisons				
Avis favorable	1 (0,0)	2 (10,5)	1 (9,1)	1 (16,7)
Incertain	4 (25,0)	4 (21,2)	1 (9,1)	2 (33,3)
Avis défavorable	12 (75,0)	13 (68,3)	9 (81,8)	3 (50,0)

Selon l’item 19, la priorisation et la hiérarchisation des classes médicamenteuses (immunosuppresseurs, prophylaxies anti-infectieuses, traitements de supports, traitements chroniques avant la greffe) déterminées par les patients au cours de leur parcours de soins sont présentées sur la figure 21.

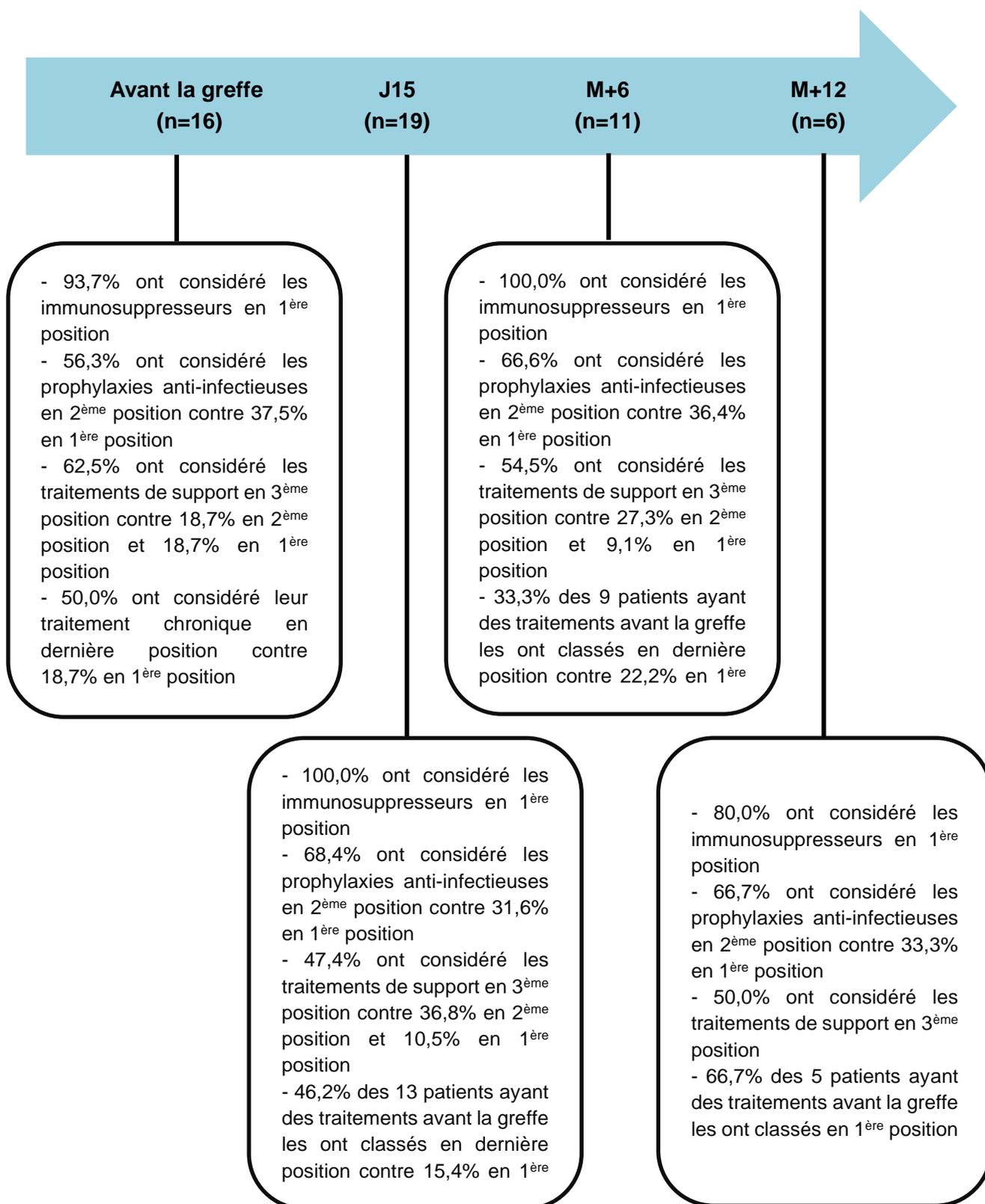


Figure 21 : Priorisation et hiérarchisation des classes médicamenteuses par les patients au cours de leur parcours de soins

Le niveau des croyances des patients en fonction des quatre échelles du BMQ est présenté dans le tableau 17.

Tableau 17 : Interprétation des résultats du score BMQ

Interprétation BMQ	Avant greffe n=16 n(%)	J15 n=19 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Echelle spécifique : évalue les croyances d'une personne par rapport à sa prescription				
Evaluation necessity : nécessité du médicament prescrit, besoin personnel				
Croyances positives	16 (100,0)	18 (94,7)	9 (81,8)	5 (83,3)
Croyances négatives	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (18,2)	1 (16,7)
Evaluation concerns : inquiétude sur le risque de dépendance et de survenue d'effets secondaires				
Croyances négatives	6 (37,5)	9 (47,4)	6 (54,5)	1 (16,7)
Croyances positives	10 (62,5)	10 (52,6)	5 (45,5)	5 (83,3)
Echelle générale : représentation sociale et croyances générales				
Evaluation harm : apports nocifs des médicaments				
Croyances négatives	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (18,2)	0 (0,0)
Croyances positives	16 (100,0)	18 (94,7)	9 (81,8)	6 (100,0)
Evaluation Overuse : croyances relatives aux médecins et pratiques				
Croyances négatives	0 (0,0)	4 (21,1)	1 (9,1)	0 (0,0)
Croyances positives	16 (100,0)	15 (78,9)	10 (90,9)	6 (100,0)

La totalité des patients pensait que les traitements prescrits étaient nécessaires pour améliorer leur état de santé. Environ 38,0% d'entre eux étaient inquiets des effets à long terme des médicaments. Si on calcule le différentiel entre les échelles necessity et concern, la totalité des patients avaient un score de nécessité supérieur au score d'inquiétude sauf pour deux d'entre eux qui avaient un score de nécessité égal au score d'inquiétude.

Les croyances positives concernant les traitements prescrits et le besoin personnel avaient tendance à se renforcer au cours du temps pour 26,7% des patients alors qu'elles avaient tendance à diminuer pour 40,0% des patients.

Les croyances négatives traduisant l'inquiétude d'une personne quant au risque de dépendance et de survenue d'effets secondaires liés aux médicaments avaient tendance à diminuer au cours du temps pour 33,3% des patients et elles avaient tendance à se renforcer au cours du temps pour 26,7% des patients.

Les croyances négatives concernant l'apport nocif (poison, addiction...) des médicaments avaient tendance à diminuer au cours du temps pour 33,3% des patients et elles avaient tendance à se renforcer au cours du temps pour 26,7% des patients.

Les croyances négatives concernant les pratiques des médecins sur l'utilisation des médicaments avaient tendance à diminuer au cours du temps pour 40,0% des patients et elles avaient tendance à se renforcer au cours du temps pour 26,7% des patients.

L'évolution des croyances au cours du temps a été évaluée sur 15 patients car un patient est décédé pendant l'hospitalisation pour l'allogreffe de CSH et deux patients étaient greffés récemment et étaient hospitalisés, quatre patients n'avaient pas de traitement chronique avant la greffe et étaient dans leur parcours de soins entre J15 et M3.

IV. Evaluation des informations données par les différents professionnels de santé

L'évaluation des informations données par les différents professionnels de santé a été réalisée avant la greffe, M+3, M+6 et M+12. Les effectifs pour lesquels l'évaluation a pu être réalisée au différent temps sont résumés dans le diagramme de flux (Figure 22).

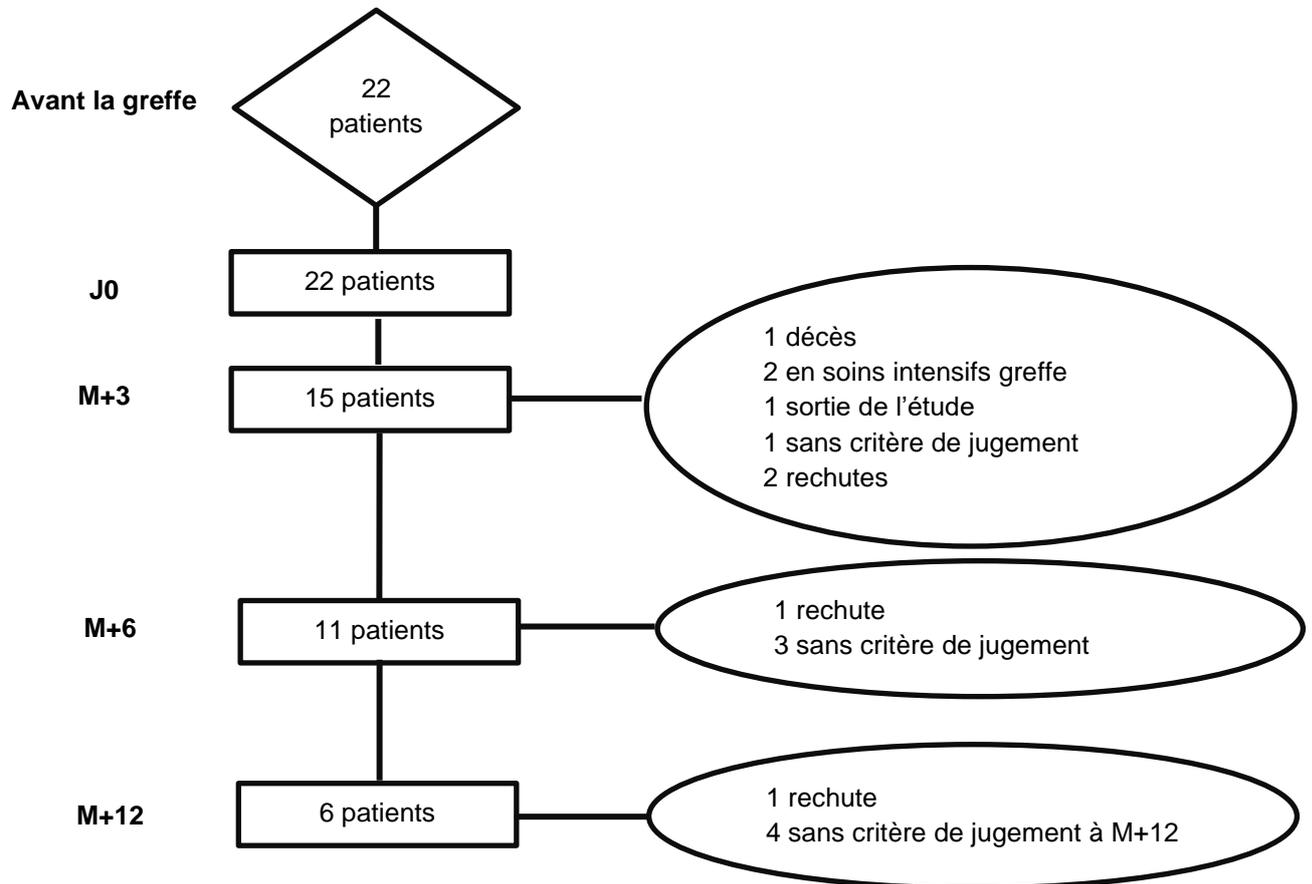


Figure 22 : Flowchart représentant le nombre de patients pour qui l'évaluation les informations données par les professionnels de santé a été réalisée.

L'évaluation des informations données par les différents professionnels de santé en fonction de chacun des items du questionnaire à réponses fermées est présentée dans le tableau 18.

Le patient pouvait cocher plusieurs réponses pour un item.

Tableau 18 : Evaluation des informations données par les professionnels de santé pour chaque question du questionnaire

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez eu une question concernant vos immunosuppresseurs, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	17 (77,3)	14 (93,3)	11 (100,0)	6 (100,0)
Infirmiers de greffe	17 (77,3)	12 (80,0)	7 (63,6)	4 (66,7)
Pharmacien hospitalier	7 (31,8)	8 (53,3)	4 (36,4)	4 (66,7)
Pharmacien d'officine	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	3 (50,0)
Médecin généraliste	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (16,7)
Je n'ai pas eu de question	1 (4,5)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Si vous avez eu une question concernant vos prophylaxies anti infectieuses, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	14 (63,6)	14 (93,3)	11 (100,0)	6 (100,0)
Infirmiers de greffe	11 (50,0)	12 (80,0)	10 (90,9)	4 (66,7)
Pharmacien hospitalier	8 (36,4)	7 (46,7)	5 (45,5)	3 (50,0)
Je n'ai pas eu de question	3 (13,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Médecin généraliste	2 (9,1)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (33,3)
Pharmacien d'officine	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	2 (33,3)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez eu une question concernant vos traitements autres que ceux de la greffe, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	12 (54,5)	7 (46,7)	6 (54,5)	2 (33,3)
Médecin généraliste	9 (40,1)	7 (46,7)	4 (36,4)	3 (50,0)
Infirmiers de greffe	6 (27,3)	5 (33,3)	4 (36,4)	1 (16,7)
Je n'ai pas eu de question	5 (22,7)	4 (26,7)	2 (18,2)	2 (33,3)
Pharmacien d'officine	4 (18,2)	1 (6,7)	1 (9,1)	2 (33,3)
Pharmacien hospitalier	3 (13,6)	4 (26,7)	1 (9,1)	1 (16,7)
Aucune de ces personnes	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Si vous avez oublié de prendre votre immunosuppresseur, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	13 (59,1)	7 (46,7)	5 (45,5)	2 (33,3)
Infirmiers de greffe	10 (45,5)	10 (66,6)	6 (54,5)	1 (16,7)
Je n'ai pas eu de question	6 (27,3)	1 (6,7)	3 (27,3)	3 (50,0)
Pharmacien hospitalier	4 (18,2)	4 (26,7)	4 (36,4)	2 (33,3)
Médecin généraliste	3 (13,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharmacien d'officine	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez oublié ou vomi un ou plusieurs médicaments entrant dans la prise en charge de la greffe, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	17 (77,3)	9 (60,0)	7 (63,6)	4 (66,7)
Infirmiers de greffe	10 (45,5)	9 (60,0)	9 (81,8)	4 (66,7)
Pharmacien hospitalier	4 (18,2)	6 (40,0)	3 (27,3)	2 (33,3)
Médecin généraliste	3 (13,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Je n'ai pas eu de question	3 (13,6)	4 (26,7)	1 (9,1)	1 (16,7)
Pharmacien d'officine	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Aucune de ces personnes	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Si vous avez envisagé de couper ou d'écraser certains médicaments, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	8 (36,4)	5 (33,3)	6 (54,5)	2 (33,3)
Infirmiers de greffe	8 (36,4)	8 (53,3)	5 (45,5)	2 (33,3)
Pharmacien hospitalier	6 (27,3)	5 (33,3)	3 (27,3)	1 (16,7)
Pharmacien d'officine	5 (22,7)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (16,7)
Médecin généraliste	4 (18,2)	1 (6,7)	1 (9,1)	0 (0,0)
Je n'ai pas eu de question	4 (18,2)	4 (26,7)	2 (18,2)	4 (66,7)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez souhaité prendre un médicament disponible sans ordonnance, des compléments alimentaires, des plantes, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	9 (40,1)	10 (66,7)	8 (72,7)	3 (50,0)
Infirmiers de greffe	6 (27,3)	8 (53,3)	5 (45,5)	2 (33,3)
Pharmacien hospitalier	5 (22,7)	7 (46,7)	3 (27,3)	1 (16,7)
Pharmacien d'officine	5 (22,7)	1 (6,7)	1 (9,1)	0 (0,0)
Médecin généraliste	5 (22,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (33,3)
Je n'ai pas eu de question	3 (13,6)	1 (6,7)	1 (9,1)	2 (33,3)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Si vous avez ressenti des effets secondaires, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	15 (68,2)	12 (80,0)	11 (100,0)	5 (83,3)
Infirmiers de greffe	12 (54,5)	10 (66,7)	10 (90,9)	3 (50,0)
Médecin généraliste	4 (18,2)	2 (13,3)	0 (0,0)	1 (16,7)
Pharmacien hospitalier	3 (13,6)	4 (26,7)	2 (18,2)	1 (16,7)
Pharmacien d'officine	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Je n'ai pas eu de question	1 (4,5)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (16,7)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez souhaité partir en voyage, pour la gestion de vos traitements, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	9 (41,0)	10 (66,7)	7 (63,6)	4 (66,7)
Infirmiers de greffe	8 (36,4)	7 (46,7)	6 (54,5)	3 (50,0)
Je n'ai pas eu de question	7 (31,8)	3 (20,0)	2 (18,2)	2 (33,3)
Médecin généraliste	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharmacien hospitalier	2 (9,1)	5 (33,3)	3 (27,3)	2 (33,3)
Pharmacien d'officine	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (16,7)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Si vous avez eu des questions sur la greffe, qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	19 (86,4)	15 (100,0)	10 (90,9)	5 (83,3)
Infirmiers de greffe	15 (68,2)	11 (73,3)	8 (72,7)	4 (66,7)
Médecin généraliste	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Je n'ai pas eu de question	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Pharmacien hospitalier	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (9,1)	0 (0,0)
Pharmacien d'officine	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Aucune de ces personnes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Question	Avant greffe n=22 n(%)	M+3 n=15 n(%)	M+6 n=11 n(%)	M+12 n=6 n(%)
Si vous avez eu des questions concernant les choses qui changent à la maison (animaux domestiques, hygiène, alimentation, vaccination...), qui vous a apporté des réponses utiles/claires				
Hématologue	16 (72,7)	12 (80,0)	9 (81,8)	4 (66,7)
Infirmiers de greffe	16 (72,7)	12 (80,0)	11 (100,0)	5 (83,3)
Médecin généraliste	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Pharmacien hospitalier	3 (13,6)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharmacien d'officine	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Aucune de ces personnes	1 (4,5)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Je n'ai pas eu de question	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
L'accompagnement à l'hôpital vous satisfait-il				
Par l'hématologue	22 (100,0)	15 (100,0)	11 (100,0)	6 (100,0)
Par les infirmiers de greffe	22 (100,0)	15 (100,0)	11 (100,0)	6 (100,0)
Par le pharmacien hospitalier	18 (81,8)	14 (93,3)	10 (90,9)	6 (100,0)
Est-ce que l'un de ces professionnels a engendré du stress chez vous				
Hématologue	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Infirmiers de greffe	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharmacien hospitalier	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Questions supplémentaires après la greffe				
Le plan de prise adapté au pilulier est-il utile pour votre quotidien : oui		12 (80,0)	8 (72,7)	5 (83,3)
Est-ce que vous conseillez le plan de prise à d'autres patients : oui		13 (86,7)	8 (72,7)	6 (100,0)

Les résultats des professionnels de santé entrant dans la prise en charge des patients considérés comme les principaux interlocuteurs en fonction des différentes étapes de leur parcours de soins sont présentés dans le tableau 19.

L'évaluation par les patients des informations fournies par les différents professionnels de santé au cours du temps était globalement stable pour les infirmiers de greffe. On peut observer que les patients sollicitaient l'hématologue pour chaque item et que ce professionnel de santé restait leur interlocuteur principal au cours du temps. La sollicitation du pharmacien hospitalier augmentait nettement au début du parcours de soins.

Tous les patients ont été satisfaits de la mise en place du plan de prise personnalisé des médicaments, même ceux qui ne l'avait pas ou peu utilisé.

Tous les patients ont été satisfaits de la prise en charge effectuée par l'hématologue et les infirmiers de greffe. En revanche sur les 22 patients, un seul n'a pas été satisfait de la prise en charge par le pharmacien hospitalier en raison du fait qu'il ne comprenait pas le rôle spécifique de cet intervenant dans sa prise en charge.

Tableau 19 : Description de l'ordre des sollicitations des professionnels de santé par les patients

Professionnels de santé	Avant greffe n=22	M+3 n=15	M+6 n=11	M+12 n=6
	% d'item position 1, 2 ou 3			
Hématologue	100,0% position 1 0,0% position 2 0,0% position 3	81,8% position 1 18,2% position 2 0,0% position 3	81,8% position 1 18,2% position 2 0,0% position 3	63,6% position 1 36,4% position 2 0,0% position 3
Infirmier de greffe	27,3% position 1 63,4 position 2 9,1 % position 3	36,4% position 1 63,6% position 2 0,0% position 3	27,3% position 1 72,7% position 2 0,0% position 3	18,2% position 1 63,6% position 2 9,1% position 3
Pharmacien hospitalier	0,0% position 1 9,1% position 2 27,3% position 3	0,0% position 1 18,2% position 2 63,6% position 3	0,0% position 1 0,0% position 2 72,7% position 3	0,0% position 1 36,4% position 2 18,2% position 3
Médecin généraliste	0,0% position 1 9,1% position 2 27,3% position 3	9,1% position 1 0,0% position 2 0,0% position 3	0,0% position 1 9,1% position 2 9,1% position 3	9,1% position 1 9,1% position 2 0,0% position 3
Pharmacien officinal	0,0% position 1 0,0% position 2 9,1% position 3	0,0% position 1 0,0% position 2 0,0% position 3	0,0% position 1 0,0% position 2 18,2% position 3	0,0% position 1 0,0% position 2 9,1% position 3

Discussion

Cette étude présente des résultats préliminaires du projet AdHemLim. Le nombre de patients inclus sur la période étudiée (15 mois) et présentés dans ce manuscrit est de 22 patients. Au CHU de Limoges sur une période d'un an, environ 30 allogreffes de CSH sont réalisées. Ce projet a débuté pendant la période de la crise sanitaire due à la COVID-19, ce qui a entraîné une baisse de l'activité d'allogreffe.

A l'aide du score de Charlson, nous avons constaté que les patients avaient peu ou pas de comorbidités associées à leur pathologie hématologique. C'est un résultat attendu, car l'un des critères d'éligibilité à une allogreffe de CSH consiste à s'orienter vers ces patients dans un objectif de réussite de la greffe.

Le fait que les patients n'aient pas ou peu de traitements médicamenteux pour des pathologies chroniques avant la greffe était un autre élément attendu. Or, 73% des patients de cette étude avaient des traitements chroniques. Il s'avère qu'il s'agit principalement de traitements en rapport avec leur pathologie hématologique : prophylaxie anti-infectieuse contre *Pneumocystis jirovecii*, antivirale contre les Herpesvirus et antifongique contre le risque d'aspergillose.

Environ un tiers des patients (n=8) avait une hypertension artérielle. L'hypertension artérielle représente la comorbidité la plus fréquente dans cet échantillon de population. Un peu moins de la moitié des patients : 45% avait l'habitude de prendre de façon chronique des antiacides sans avoir parmi leurs antécédents la notion d'ulcères gastriques, duodénaux ou de reflux gastro-œsophagiens. Il est à noter que 60% des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) réalisées en France sont faites hors autorisation de mise sur le marché. Dans 20 à 50% des cas, l'indication de la prescription des IPP n'est pas connue, ces prescriptions étant dans la très grande majorité des initiations de traitement avant l'hospitalisation et reconduites de façon systématique sans réévaluation au cours du séjour hospitalier. Le mésusage des IPP n'est pas anodin et peut avoir les complications suivantes : infections digestives, infections pulmonaires, infections spontanées du liquide d'ascite, risque de fracture osseuse chez les patients prédisposés, malabsorption de la vitamine B12, hypomagnésémie, néphrite interstitielle aiguë, cancer gastrique.(66–70) Ces médicaments sont également source de nombreuses interactions médicamenteuses.

La majorité des patients prenait des médicaments en automédication. Il est important dans cette population d'être vigilant et de sensibiliser les patients aux risques induits par l'automédication : interactions médicamenteuses, risques de masquer des signes cliniques d'alerte comme la fièvre, favoriser le risque de mésusage des médicaments, augmenter l'apparition des effets secondaires... Lors des entretiens pharmaceutiques et de l'éducation thérapeutique, la sensibilisation à l'automédication est un point clé. Il faut rapporter que la majorité des patients n'ont pas la notion que les plantes et les aliments peuvent interagir avec les traitements médicamenteux. Il est important que ces patients acquièrent cette notion car des aliments ou des plantes peuvent modifier la toxicité ou l'efficacité de la ciclosporine.(71–76)

Nous avons mis en évidence que la majorité des patients avait une bonne adhésion thérapeutique tout au long du parcours de soins jusqu'à un an post greffe.

Dans une étude observationnelle, multicentrique (19 centres) menée en 2020 en France, sur des patients adultes (n=203) et pédiatriques (n=39) recevant une allogreffe de CSH, il a été démontré que 80% des patients n'étaient pas observants.(8) L'âge moyen des patients adultes de cette étude était de 51,3 +/- 13,5 ans avec 50,7% d'hommes. Les patients inclus devaient être entre 3 mois et 6 mois post greffe et être encore sous traitement immunosuppresseur. L'adhésion médicamenteuse a été mesurée à l'aide d'un questionnaire. Le seul facteur de non adhésion qui est ressorti significatif dans cette étude sur la population adulte était l'âge. L'adhésion thérapeutique était moins bonne chez les adultes jeunes (<55 ans) par rapport aux adultes plus âgés.

Morrisson C *et al*, ont montré dans leur étude que les adolescents et jeunes adultes receveurs d'une allogreffe de CSH avaient un taux d'adhésion de 73%.(77) Il s'agit d'une revue de la littérature, les auteurs ont pris en compte 5 études qui se sont déroulées aux Etats-Unis sauf une qui s'est déroulée en Australie. Deux études mesurant l'observance sur des populations pédiatriques recevant une allogreffe de CSH (78,79), deux études sur des populations adultes recevant une allogreffe de CSH (80,81) et une étude combinant les deux populations : pédiatrique et adulte (82). L'adhésion étant mesurée principalement par des méthodes d'autoévaluation en phase aigüe de transplantation de CSH : Martin *et al* n'ont pas précisé comment ils ont évalué l'adhésion, Chieng *et al* ont utilisé une méthode d'auto-évaluation, Hoodin *et al* ont utilisé le nombre de comprimés en plus de l'auto-évaluation, Phipps S *et al* ont effectué une étude rétrospective des dossiers en se basant sur les informations émanant des infirmiers, McGrady *et al* ont utilisé des moniteurs électroniques indiquant la date et l'heure d'ouverture de chaque flacon. Morisson C *et al*, ont également mis en évidence un taux d'adhésion fluctuant de 33% à 95% chez les adultes en l'expliquant par la variété des méthodes utilisées pour mesurer l'adhésion aux traitements.

Plusieurs méthodes existent pour mesurer l'adhésion thérapeutique : entretien patient, auto évaluation, suivi des concentrations plasmatiques des médicaments, évaluation des croyances, suivi électronique etc. Chacune de ces méthodes présente des limites. Pour avoir un reflet le plus juste possible de l'adhésion thérapeutique, il semble que la combinaison de plusieurs méthodes de mesure soit essentielle.

Notre étude montre que le questionnaire de Morisky à lui seul ne suffit pas pour mesurer cette variable. En effet, nous avons observé des différences sur certains items entre la réponse cochée par le patient et la réponse évaluée par le pharmacien lors de l'entretien. Les patients ont tendance lors de l'entretien à mentionner au pharmacien que prendre leur traitement tous les jours est contraignant en raison du nombre important de médicaments prescrits et pour certains, des effets secondaires ressentis. Cependant, nous avons constaté que la majorité d'entre eux coche pour cet item que la prise du traitement n'est pas contraignante. Après interrogatoire du patient, il s'avère que ces patients assimilent le fait de cocher que la prise du traitement est contraignante au fait qu'il sera interprété par le professionnel de santé que le

patient ne prendra pas son traitement. C'est la raison pour laquelle les patients ont coché la réponse négative à cette question.

De même, nous avons constaté que la majorité des patients cochent qu'ils n'ont pas mis de moyen en place pour se rappeler de prendre leur traitement tous les jours malgré qu'ils utilisent le pilulier. Cet outil n'est donc pas perçu par les patients comme un moyen de se rappeler de prendre son traitement. Les réponses positives à cette question concernaient les alarmes mises sur le téléphone pour se rappeler la prise des immunosuppresseurs.

Le dernier item du score de Morisky qui peut mener à un débat concerne celui de l'oubli d'une prise. Lors des entretiens de suivi en HDJ, nous avons pu constater que les patients ont pour réflexe de dire qu'ils n'ont pas oublié de prendre leur traitement (et cochent cette réponse sur le questionnaire) puis de mentionner au fil de l'entretien l'oubli d'une prise en minimisant cet oubli car il s'est produit une seule fois. Il est également important de prendre en compte que les patients sont susceptibles d'être plus observants à l'approche d'un contrôle médical.

Après discussion avec les patients inclus dans notre étude, il s'avère que le suivi pharmaceutique, l'éducation thérapeutique et le suivi réalisé par les infirmiers de greffe, ainsi que le suivi réalisé par l'hématologue ont facilité l'adhésion des patients à leur traitement. Les patients se sont sentis soutenus et encadrés tout au long du parcours de soins et ils trouvaient rassurant d'avoir plusieurs interlocuteurs spécifiques disponibles à tout moment (joignables par téléphone) pour répondre à leur question.

Ce suivi pluridisciplinaire rapproché est indispensable à une bonne adhésion thérapeutique car il permet de révéler de façon précoce les signes d'alerte annonciateurs d'une non adhésion thérapeutique et de les corriger. L'ensemble des patients a apprécié la prise en charge pharmaceutique, leur permettant de comprendre leur traitement, de connaître les modalités de prises et les risques d'interactions médicamenteuses, de gérer de façon précoce les effets secondaires ressentis et de diminuer la complexité du traitement en proposant le plan de prise adapté au pilulier par son code couleur.

La diminution de l'adhésion thérapeutique observée chez certains patients au cours du temps s'explique par des raisons simples :

- Entre J15 et M+3, la principale cause pouvant être impliquée dans une diminution de l'observance concerne les effets secondaires présentés par les patients, principalement de nature digestive à type de vomissements et de nausées
- Entre M+3 et M+12, la principale cause pouvant entraîner une diminution de l'adhésion thérapeutique est liée à une baisse de la vigilance des patients car ils ont moins de médicaments
- A partir de M+6, la majorité des patients n'ont plus que leurs prophylaxies anti-infectieuses, et le fait de s'éloigner de la date de la greffe incite les patients à penser que l'oubli des traitements aura moins d'impact sur leur santé. Cette baisse de vigilance s'explique aussi par le fait que le suivi pluridisciplinaire s'espace à partir de M+3. Le suivi pharmaceutique passe d'un entretien par

semaine à un entretien tous les 3 mois. Le suivi médical s'espace également, de façon plus progressive

Il est normal que les facteurs de non adhésion thérapeutique évoluent au cours du temps car les objectifs médicaux, les objectifs thérapeutiques, et les règles hygiéno-diététiques changent et deviennent moins stricts au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la greffe.

L'organisation mondiale de la santé a établi que dans les pays développés, la proportion de malades atteints de pathologies chroniques respectant leur traitement prescrit n'était que de 50%. Les facteurs pouvant entraîner une baisse de l'adhésion thérapeutique des patients atteints de pathologies chroniques sont bien connus et l'OMS les a regroupés en 5 dimensions : les facteurs démographiques et socio-économiques, liés à la maladie, liés au traitement médicamenteux, liés au patient et à son entourage, liés au système de soins.

Un élément clé influençant l'adhésion médicamenteuse et pouvant la rendre insuffisante est le bénéfice immédiat du traitement perçu par les patients. Certains traitements comme les prophylaxies anti-infectieuses, ou les antithrombotiques n'entraînent pas le ressenti d'un bénéfice immédiat par le patient augmentant le risque de non adhérence à ce type de traitement.(83,84) Les patients recevant une allogreffe de CSH sont concernés par ce phénomène car ils ne ressentent pas de bénéfice immédiat des immunosuppresseurs, des prophylaxies anti-infectieuses et des traitements de support. Si nous combinons ce facteur à la survenue des effets secondaires, à la perte d'appétit, à l'asthénie, à la complexité du traitement, à la longue durée du traitement, ces patients sont à considérer comme à haut risque de non adhésion thérapeutique.

Les professionnels de santé jouent un rôle important dans la décision du patient quant au fait de prendre ou non le traitement prescrit. Le modèle sociocognitif permet au soignant de structurer son approche pour aborder ces différents points et aider le patient dans la gestion de son traitement. Le soignant peut intervenir sur les points suivants : connaissance des risques liés à la maladie, compréhension des attentes du patient vis à vis du traitement, intégration de ce traitement en cohésion avec ses habitudes de vie, perception des traitements par le patient, identification des facteurs facilitateurs ou des difficultés du patient pour prendre son traitement.(85)

Il existe peu de données spécifiques sur la compliance au traitement et les facteurs qui peuvent l'impacter chez les patients receveurs d'une greffe de CSH. Actuellement, ce sont les données de la littérature sur les patients transplantés d'organe solide qui sont utilisées, et plus particulièrement les données évaluées chez les patients transplantés rénaux.

Une revue de la littérature a mis en évidence que les facteurs associés significativement à une mauvaise adhésion thérapeutique des traitements chez les patients transplantés rénaux étaient les suivants (86) :

- Facteurs socio-démographiques : <50 ans, homme, faible soutien social, chômage, faible niveau d'éducation
- Facteurs liés à la maladie et aux médicaments : ≥ 3 mois post greffe, ≥ 6 comorbidités, ≥ 5 médicaments par jour, ≥ 2 prises par jour, donneur vivant
- Facteurs liés au patient : croyances négatives, comportements négatifs, dépression et anxiété

La complexité du traitement global de la prise en charge du patient, l'oubli d'une prise, les changements fréquents de doses de médicaments, la durée du traitement, les effets secondaires liés aux traitements, une mauvaise connaissance de la maladie et du traitement, un mésusage des médicaments sont tout autant de facteurs pouvant être responsables d'une mauvaise adhésion thérapeutique chez les patients atteints de pathologies chroniques.(85,87–93)

En plus de ces facteurs de non adhésion thérapeutique bien connus et identifiés dans la littérature, nous avons été confrontés à d'autres facteurs pouvant conduire à une inobservance médicamenteuse de la part des patients sans dépendre d'eux.

En effet, la multiplicité des ordonnances du patient allogreffé peut induire des erreurs médicamenteuses : prise d'un traitement arrêté, oubli d'un traitement prescrit, confusion sur les traitements en cours, erreur de délivrance en officine (mauvaise posologie) etc. Cette composante doit être prise en compte et constitue une véritable problématique. En pratique, il est compliqué de refaire l'ensemble des ordonnances à chaque modification du traitement : ajustement des posologies de la ciclosporine en fonction des dosages plasmatiques, prescription des thérapeutiques de la prise en charge d'une GVH, décroissance de la ciclosporine, décroissance des corticoïdes qui est le plus souvent adaptée au fur et à mesure de la réponse clinique du patient, protocole d'insuline si diabète cortico-induit, prescription de potassium et de vitamine D, switch du cotrimoxazole par l'atovaquone si prescription de corticoïdes, prescription de G-CSF ou d'EPO, etc. Le patient peut rapidement se retrouver avec plus de 5 ordonnances en cours.

Une autre problématique que nous avons identifiée concerne plusieurs facteurs qui peuvent être responsables d'un arrêt de traitement même temporaire. Il est important afin d'éviter ces interruptions de traitement de vérifier régulièrement la durée de prescription de chaque thérapeutique afin de les renouveler au bon moment et d'être vigilant sur les traitements prescrits en hospitalisation post allogreffe afin de s'assurer que l'ensemble de ces molécules soient bien prescrites lors de la sortie du patient, de sensibiliser le patient et d'être vigilant autour des médicaments délivrés en ville (ciclosporine, letermovir, valaciclovir...) ou à l'hôpital (posaconazole).

L'ensemble de ces paramètres doit être pris en compte et des solutions d'optimisation sont à rechercher. L'informatisation d'ordonnances déjà rédigées, spécifiques de la prise en charge du patient allogreffé, permettrait d'éviter les risques d'erreurs liées à la prescription. Un suivi renforcé des ordonnances en cours et une bonne communication entre le médecin, le pharmacien et les infirmiers de greffe permettrait à l'équipe médicale de faire régulièrement le point avec le patient sur les traitements en cours. Ceci permettrait également aux intervenants d'avoir l'ensemble des informations à jour en temps réel et de s'assurer de la bonne compréhension du traitement et des modifications par le patient. L'idéal serait de réaliser l'entretien patient avec ces trois professionnels de santé en même temps.

Un autre point clé est le lien ville-hôpital. En effet, les patients allogreffés sont dans un parcours mixte avec une prise en charge hospitalière mais également ambulatoire. La coordination entre tous les acteurs de ce parcours est primordiale, de même que le partage efficient des informations.

Le pharmacien d'officine est un acteur clé pour assurer le relais dans la prise en charge du patient et sécuriser cette prise en charge en ambulatoire. Certains médicaments prescrits aux patients allogreffés ne sont pas en stock dans les pharmacies de ville et le délai de commande et de livraison peut avoir un impact important : l'arrêt temporaire d'un médicament. Pour supprimer ce risque, il s'avère indispensable d'anticiper la sortie d'hospitalisation pour transmettre l'ensemble des informations nécessaires pour s'assurer de la continuité des soins et répondre à leurs questions.

Concernant les croyances des patients, il a été montré que les patients considérant que leur traitement pouvait améliorer leur santé avaient un meilleur taux d'adhésion thérapeutique. Et à l'inverse, les patients avec des préoccupations importantes concernant les conséquences négatives des médicaments (effets secondaires, dépendance) avaient un plus mauvais taux d'adhésion thérapeutique.⁽⁸⁸⁾ Ces résultats ont également été démontrés dans d'autres populations de patients atteints de pathologies chroniques, comme en cardiologie, en pneumologie ou en oncologie.^(93–95) La majorité des patients de notre étude avait des croyances positives sur la nécessité des traitements prescrits. Cette croyance a une légère tendance à évoluer au cours du temps, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'ils ont de moins en moins de médicaments prescrits et cette diminution coïncide avec la baisse de la vigilance des patients. La majorité était plutôt inquiète des effets à long terme comme la survenue des effets secondaires ou d'une dépendance.

Concernant les croyances sociales et générales sur les médicaments considérés comme étant nocifs et celles relatives aux médecins et à leurs pratiques, la majorité des patients de l'étude avait des croyances positives sur les médicaments (ne les considéraient pas comme nocifs) et ne trouvaient pas que les médecins accordaient trop de confiance dans les médicaments.

Notre étude montre que l'hématologue reste tout au long du parcours de soins l'interlocuteur principal des patients. Ce résultat était attendu puisque c'est le médecin référent et spécialiste dans ce domaine. Les infirmiers de greffe sont le deuxième interlocuteur et le pharmacien hospitalier le troisième. La présence des infirmiers dès le début du projet de greffe, leur accessibilité et leur promiscuité avec les patients explique ce résultat. Cette étude met en évidence une sollicitation du pharmacien hospitalier qui augmente progressivement dans le parcours du projet de greffe. La sollicitation du pharmacien hospitalier diminue à partir de M6. Elle peut s'expliquer par le fait que le suivi pharmaceutique s'espace (une fois tous les trois mois), que le patient prend beaucoup moins de médicaments, qu'il maîtrise son traitement et par le relai des acteurs ambulatoires. On constate également une légère baisse de la sollicitation de l'hématologue par le patient vers M12 en faveur du médecin généraliste.

Cette étude a plusieurs limites : elle porte sur un effectif de patients relativement faible, et les résultats présentés doivent être confirmés sur une plus grande cohorte de patients.

Une autre limite de notre étude concerne le schéma d'évaluation de l'adhésion thérapeutique au cours du temps. Nous avons fixé dans notre méthodologie des temps définis : avant la greffe, quinze jours post sortie d'hospitalisation, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois après la greffe. Ce schéma ne permet pas de refléter les potentielles évolutions de l'adhésion entre ces temps, d'autant plus dans les premiers temps post-greffe où la survenue d'effets indésirables est importante. Des oublis sont survenus pendant cette période d'HDJ en dehors des temps d'évaluation de l'étude. De même, le suivi des concentrations plasmatiques nous a permis d'identifier pendant cette période, des mauvaises observances de l'immunosuppresseur non déclarées par les patients que ce soit lors du suivi semainier, ou lors du remplissage du questionnaire.

Notre étude présente également des points forts. C'est une des rares études qui fournit des résultats portants sur une population des patients receveurs d'une allogreffe de CSH. La littérature étant pauvre en informations sur cette population de patient.

Un autre point fort de cette étude, concerne l'évaluation de l'adhésion thérapeutique et des facteurs de non adhésion sur une période d'un an. Ceci permet de mettre en évidence que les enjeux et les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique ne sont pas les mêmes au cours du temps. Il est impératif d'en avoir connaissance afin d'adapter la prise en charge du patient selon ces facteurs. Il est crucial au début de la greffe d'être vigilant sur l'apparition des effets secondaires des traitements et d'en réaliser une gestion la plus précoce possible, d'apporter des outils et des solutions personnalisées aux patients pour qu'ils s'adaptent rapidement au nombre important de médicaments, de mettre en place des moyens pour détecter les oublis de prise (combiner les méthodes d'évaluation), de rendre le patient autonome et compétent dans la gestion des situations à risque (fièvre, oubli de prise, nausées, vomissements...).

A l'inverse lorsqu'on est à distance de la greffe, il est impératif de surveiller la baisse de vigilance des patients concernant leur traitement, de rappeler régulièrement l'importance des prophylaxies anti-infectieuses, de détecter les oublis de prises liés à la baisse de vigilance ou comme le patient redevient plus actif, d'être vigilant aux oublis liés à l'oubli d'emporter ses traitements lors de la sortie du domicile.

Conclusion et perspectives

Les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont des patients au parcours de soins complexe ayant un risque iatrogénique élevé.

L'adhésion thérapeutique aux traitements, aussi bien aux immunosuppresseurs, qu'aux prophylaxies anti-infectieuses et même aux traitements dit de support, est un véritable enjeu. Les conséquences d'une mauvaise adhésion thérapeutique peuvent être graves : complications infectieuses, GVH, échec de la greffe, décès. Ces patients sont volontaires et soucieux de bien faire dans leur prise en charge, de ce fait ils s'impliquent afin de devenir autonomes et d'acquérir les bons réflexes face aux situations à risque.

A l'unanimité, les patients de l'étude ont été satisfaits de la prise en charge et de l'accompagnement effectué par l'équipe du CHU de Limoges. Ce suivi renforcé est primordial pour les patients qui se sentent soutenus, accompagnés, écoutés et surtout qui ont l'opportunité d'avoir des interlocuteurs dédiés à leur parcours de soins grâce à la ligne téléphonique qui a été mise en place.

Ces résultats préliminaires montrent que l'adhésion thérapeutique de ces patients est maintenue durant le projet de greffe et que les facteurs qui peuvent influencer cette adhésion changent au cours du temps. Le pharmacien clinicien a sa place au sein du service et permet de sécuriser la prise en charge thérapeutique de ces patients.

La pharmacie clinique centrée sur le patient prend son essor mais de nombreux freins sont encore présents. Un des principaux constatés dans de nombreuses études est la dimension des ressources humaines dédiées à ces activités. Actuellement, un seul interne en pharmacie est disponible pour l'ensemble du service d'hématologie et pour l'ensemble des activités de pharmacie clinique. A compter de novembre 2022, un 0,8% équivalent temps plein pharmacien sénior renforcera cette équipe en plus d'un interne en pharmacie. Néanmoins, un modèle économique doit encore être construit pour pérenniser les équipes et assurer une continuité efficiente dans l'offre de soins proposée à ces populations à risque.

Références bibliographiques

1. Présentation [Internet]. SFPC. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
2. La pharmacie clinique : une activité en développement en France [Internet]. CMI | Conseil en stratégie, Conseil en organisation et Conseil en management. 2018 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://cmi-strategies.fr/la-pharmacie-clinique-en-france/>
3. Villeneuve C, Rousseau A, Rerolle JP, Couzi L, Kamar N, Essig M, et al. Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences. *Patient Educ Couns*. 1 janv 2020;103(1):189-98.
4. Alkatheri AA, Albekairy AM, Jarab A, Bustami R, Khalidi N, Alshaya A, et al. Medication Adherence and Treatment Satisfaction Among Renal Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 5 mai 2016;21:270-8.
5. Griva K, Neo HLM, Vathsala A. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm*. 1 oct 2018;40(5):1234-41.
6. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient Characteristics Associated with Medication Adherence. *Clin Med Res*. juin 2013;11(2):54-65.
7. McCue DA, Lohr LK, Pick AM. Improving Adherence to Oral Cancer Therapy in Clinical Practice. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2014;34(5):481-94.
8. Belaiche S, Décaudin B, Caron A, Depas N, Vignaux C, Vigouroux S, et al. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric recipients: a cross sectional study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(2):435-45.
9. Pai ALH, Rausch J, Drake S, Morrison CF, Lee JL, Nelson A, et al. Poor Adherence Is Associated with More Infections after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 févr 2018;24(2):381-5.
10. Masson E. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
11. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/allogreffe-de-cellules-souches-hematopoietiques>
12. Société de Greffe de Moelle Osseuse : Centres [Internet]. [cité 30 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/la-societe-francophone-de-greffe-de-moelle-et-de-therapie-cellulaire/centres>
13. L'allogreffe – IHOPe [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ihope.fr/soins-traitements/les-traitements/lallogreffe/>

14. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
15. action-leucemies.org - Épidémiologie des leucémies : quelques repères [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.action-leucemies.org/mieux-comprendre/grand-public/les-leucemies/epidemiologie-des-leucemies-quelques-reperes>
16. Lee S. Syndromes myélodysplasiques [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/leukemia/what-is-leukemia/myelodysplastic-syndromes>
17. guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf
18. InfoCancer - ARCAGY - GINECO –Traitements - Greffes - Les greffes de moelle osseuse - Les allogreffes [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-greffes-de-moelle-osseuse/les-allogreffes.html/>
19. Transplantation de cellules-souches hématopoïétiques - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-h%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A9tiques>
20. Don de moelle osseuse - hopital.fr - Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Ethique-et-bioethique/Don-de-moelle-osseuse>
21. Insuffisance de donneurs de moelle osseuse en France - Sénat [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2019/qSEQ190711716.html>
22. Le registre national des donneurs volontaires de moelle (…) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2021 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-registre-national-des-donneurs-volontaires-de-moelle-osseuse-egalement>
23. Moelle .com G de. Le Bilan Pré-don [Internet]. Greffe de Moelle .com. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://greffedemoelle.com/le-bilan-pre-don/>
24. 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):S1-6.
25. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 1 août 2013;19(8):1152-8.
26. CHRU de Tours. Cancérologie. Les greffes de moelles [Internet]. [cité 30 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/cancerologie/traitements-les-greffes-de-moelles/>

27. Greffe de moelle osseuse : une thérapie de consolidation pour les cancers du sang [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/27278_greffe-de-moelle-osseuse-une-therapie-de-consolidation-pour-les-cancers-du-sang
28. Etapes de la transplantation de cellules souches à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/hematologie/etapes-transplantation-cellules-souches>
29. Moelle .com G de. Le Prélèvement de Moëlle [Internet]. Greffe de Moelle .com. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://greffedemoelle.com/le-prelevement-de-moelle/>
30. Parcours du patient autogreffé. MATHEC [Internet]. [cité 30 septembre 2022]. <https://mathec.com/patients/sinformer/le-parcours-du-patient-autogreffe/>
31. 2010 Prise en charge de la mucite [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/55-periode-aigue-de-greffe/135-prise-en-charge-de-la-mucite>
32. anx_156034_fr.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624156034/anx_156034_fr.pdf
33. La maladie veino-occlusive – syndrome d’obstruction sinusoïdale Mise à jour 2014. Hématologie. déc 2015;21(S3):35-41.
34. Maladie du greffon contre l’hôte-Leukemia, Lymphomia Society [Internet]. [cité 02 octobre 2022]. Disponible sur: https://www.ils.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS32F_FR_GVHD_FINAL.pdf
35. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 5 janv 2017;129(1):30-7.
36. 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.
37. Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 50 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65981679&typedoc=R>
38. anx_154660_fr.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220216154660/anx_154660_fr.pdf
39. Résumé des caractéristiques du produit - PREDNISONNE BIOGARAN 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64793934&typedoc=R>
40. 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.

41. Résumé des caractéristiques du produit - ORACILLINE 1 000 000 UI, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67151899&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - ROVAMYCINE 3 MILLIONS U I, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67535280&typedoc=R>
43. Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM FORTE, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64121235&typedoc=R>
44. Résumé des caractéristiques du produit - WELLVONE 750 mg/5 ml, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66955317&typedoc=R>
45. Résumé des caractéristiques du produit - PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61423246&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - VALACICLOVIR TEVA 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64914777&typedoc=R>
47. Résumé des caractéristiques du produit - VORICONAZOLE BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69742819&typedoc=R>
48. anx_154207_fr.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220204154207/anx_154207_fr.pdf
49. Résumé des caractéristiques du produit - VORICONAZOLE BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69742819&typedoc=R>
50. Résumé des caractéristiques du produit - OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63059994&typedoc=R>
51. Résumé des caractéristiques du produit - DELURSAN 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68764346&typedoc=R>

52. Résumé des caractéristiques du produit - LEDERFOLINE 25 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66634770&typedoc=R>
53. Résumé des caractéristiques du produit - MAG 2, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64799780&typedoc=R>
54. Résumé des caractéristiques du produit - DIFFU-K 600 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60875266&typedoc=R>
55. Résumé des caractéristiques du produit - CALCIDOSE VITAMINE D3 500 mg/400 UI, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61817860&typedoc=R>
56. Résumé des caractéristiques du produit - ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60399454&typedoc=R>
57. anx_148669_fr.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200717148669/anx_148669_fr.pdf
58. Fiche info - BINOCRIT 40 000 UI/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63006917#>
59. 2012 Vaccinations post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Lesquels? Quand? Comment? [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/56-suivi-post-greffe/148-vaccinations-post-allogreffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-lesquels-quand-comment>
60. Présentation [Internet]. SFPC. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
61. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
62. 2_-_Facteurs-explicatifs1.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: https://crip-pharma.fr/wp-content/uploads/2015/10/2_-_Facteurs-explicatifs1.pdf
63. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1 janv 1987;40(5):373-83.
64. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults. *J Clin Hypertens.* 2012;14(7):429-34.

65. The beliefs about medicines questionnaire The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication.pdf [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://cmapspublic3.ihmc.us/rid=1V66TP9X9-PBX1RX-1GT/The%20beliefs%20about%20medicines%20questionnaire%20The%20development%20and%20evaluation%20of%20a%20new%20method%20for%20assessing%20the%20cognitive%20representation%20of%20medication.pdf>
66. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
67. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med.* oct 2018;109(5):386-99.
68. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):725-32.
69. Overuse of proton pump inhibitors [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/2790>
70. Skalli S, Bertin C, Charhon N, Mouchoux C, Huet E, Charpiat B, et al. [Pharmacist's interventions on proton pump inhibitor prescriptions in a University Hospital]. *J Pharm Belg.* juin 2015;(2):20-9.
71. Fattinger K, MeierAbt A. Interactions entre phytothérapie et médicaments. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 16 juill 2003 [cité 4 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2003.04928>
72. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actual Pharm.* 1 janv 2016;55(552):45-9.
73. Fottorino A, Amatore F, Aymonier M, Borg M, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, et al. Thrombopénie sévère par interaction phytothérapie - bithérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK au cours du traitement d'un mélanome métastatique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 déc 2019;146(12, Supplement):A309-10.
74. Baillard C, Bianchi A, Gehan G, Sitbon P, Denantes C, Benhamou D, et al. Traitement médicamenteux et phytothérapie des patients adressés en consultation d'anesthésie: enquête multicentrique. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 févr 2007;26(2):132-5.
75. Parvez MK, Rishi V. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 20(4):275-82.
76. Clairet AL, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol.* 16 avr 2019;36(5):45.
77. Morrison CF, Martsolf DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication Adherence in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 avr 2017;23(4):562-8.
78. McGrady ME, Williams SN, Davies SM, Pai ALH. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Oncol Nurs.* 1 avr 2014;18(2):140-4.

79. Phipps S, DeCuir-Whalley S. Adherence Issues in Pediatric Bone Marrow Transplantation. *J Pediatr Psychol.* 1 août 1990;15(4):459-75.
80. Hoodin F. Psychological and behavioral correlates of medical adherence among adult bone marrow transplant recipients. Wayne State University; 1993.
81. Chieng R, Coutsouvelis J, Poole S, Dooley MJ, Booth D, Wei A. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. *Support Care Cancer.* 1 déc 2013;21(12):3491-5.
82. Martin PJ, Furlong T, Rowley SD, Pergam SA, Lloid M, Schubert MM, et al. Evaluation of Oral Beclomethasone Dipropionate for Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 juin 2012;18(6):922-9.
83. Dujardin F, Roussignol X. L'adhésion du patient à son traitement, une difficulté thérapeutique méconnue. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 1 déc 2010;96(8):1018-22.
84. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, Gregoire E, Germin F, Zeller M. observance au traitements : concepts et déterminants. *Archives of cardiovascular diseases supplements.* 2012 ; 4 : 291-298
85. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-386/adhesion-therapeutique-du-patient-chronique-des-concepts-a-la-prise-en-charge-ambulatoire>
86. Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 1 juin 2017;39(3):582-93.
87. Jones LS, Serper M. Medication non-adherence among liver transplant recipients. *Curr Hepatol Rep.* déc 2020;19(4):327-36.
88. Griva K, Neo HLM, Vathsala A. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm.* 1 oct 2018;40(5):1234-41.
89. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 9 mai 2011;171(9):814-22.
90. Relationships Between Beliefs about Medications and Nonadherence to Prescribed Chronic Medications - Hemant M Phatak, Joseph Thomas, 2006 [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1H153?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
91. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med.* 2015;32(6):725-37.
92. Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris).* 1 oct 2013;100(10):1007-15.

93. Nizet P, Touchefeu Y, Pecout S, Cauchin E, Beaudouin E, Mayol S, et al. Exploring the factors influencing adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 1 mars 2022;30(3):2591-604.
94. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1 déc 1999;47(6):555-67.
95. Brett J, Hulbert-Williams NJ, Fenlon D, Boulton M, Walter FM, Donnelly P, et al. Psychometric properties of the Beliefs about Medicine Questionnaire—adjuvant endocrine therapy (BMQ-AET) for women taking AETs following early-stage breast cancer. *Health Psychol Open*. 17 nov 2017;4(2):2055102917740469.

Annexes

Annexe 1. Ordonnance type de sortie pour le patient allogreffé	148
Annexe 2. Questionnaire Morisky 8 items	149
Annexe 3. Questionnaire BMQ	150
Annexe 4. Questionnaire ad hoc avant la greffe.....	152
Annexe 5. Questionnaire ad hoc après la greffe	157
Annexe 6. Score Charlson	162
Annexe 7. Classes ATC répertoriées pour les traitements chroniques avant la greffe.....	163

Annexe 1. Ordonnance type de sortie pour le patient allogreffé

Patient: _____
Né(e) le _____

Prescripteur:

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)**

- **CICLOSPORINE (Néoral) capsules de 50, 25 et 10 mg**
125 mg, à 10h, 22h, Voie orale, pendant 3 Mois
- **MYCOPHENOLIQUE ACIDE (Cellcept)**
1 gramme, à 10h, 22h, Voie orale, jusqu'au 20/07/2021
Puis 750 mg, à 10h et 22h, pendant 1 semaine
Puis 500 mg, à 10h et 22h, pendant 1 semaine
Puis 500 mg, à 10h pendant 1 semaine
Puis arrêt
- **URSODESXYCHOLIQUE ACIDE (Delursan, Cholurso) 250 mg cp**
500 mg, Matin, Soir, Voie orale, pendant 3 Mois .
- **PHENOXYMETHYLPENICILLINE (Oracilline) 1 MUI cp**
1 million d'unités internationales, Matin, Soir, Voie orale, pendant 3 Mois
- **SULFAMETHOXAZOLE, TRIMETHOPRIME (Bactrim Forte) 800 mg/160 mg cp**
1 comprimé, Tous les lundis,mercredis,vendredis, Matin, Voie orale, pendant 3 Mois
- **VALACICLOVIR (Zélitrex) 500 mg cp**
500 mg, Matin, Soir, Voie orale, pendant 3 Mois
- **CALCIUM FOLINATE (Léderfoline) 25 mg cp**
25 mg, Tous les dimanches, Matin, Voie orale, pendant 3 Mois
- **MAGNESIUM PIDOLATE (Mag 2) 184 mg sol buv sachet**
1 sachet, Matin, Soir, Voie orale, pendant 3 Mois

Identification du Prescripteur

Date 13/07/2021

Signature du Praticien

(Obligatoire)



Ord-HCTC-médicaments (02-20 v2)

Médicament(s) substituable(s), sauf mention contraire - Art. L. 5125-23 du Code de la Santé Publique

Annexe 2. Questionnaire Morisky 8 items

Items	Oui	Non
1. Avez-vous pris vos médicaments hier ?		
2. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?		
3. Les gens oublient parfois de prendre leurs médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. En réfléchissant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris l'un de vos médicaments ?		
4. Vous arrive-t-il de diminuer les doses ou d'arrêter de prendre vos médicaments, sans en parler à votre médecin, parce que vous vous sentez moins bien lorsque vous les prenez ?		
5. Vous est-il déjà arrivé d'arrêter de prendre vos médicaments, sans en parler à votre médecin, parce que vous vous sentiez mieux/guéri(e) ?		
6. Lorsque vous voyagez ou que vous quittez votre domicile, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?		
7. Pour beaucoup de gens, prendre ses médicaments tous les jours est contraignant. Est-ce le cas pour vous ?		
8. Avez-vous mis en place des moyens de vous rappeler la prise de vos médicaments ?		

Item	Tout le temps / tous les jours	Souvent / au moins 1 fois par semaine	Parfois / 1 fois toutes les 2 semaines	De temps en temps / 1 fois par mois	Jamais / rarement
9. A quelle fréquence éprouvez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?					

Annexe 3. Questionnaire BMQ

Items	Tout à fait d'accord 5	D'accord 4	Incertain 3	En désaccord 2	Fortement en désaccord 1
1. Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal					
2. Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments					
3. Dans l'avenir, ma santé dépendra de mes médicaments					
4. Sans mes médicaments, je serais très malade					
5. Je m'inquiète quelque fois des effets à long terme de mes médicaments					
6. Mes médicaments sont un mystère pour moi					
7. Ma vie serait impossible sans mes médicaments					
8. Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments					
9. Je m'inquiète quelque fois de devenir trop dépendant de mes médicaments					
10. Mes médicaments perturbent ma vie					

Items	Tout à fait d'accord	D'accord	Incertain	En désaccord	Fortement en désaccord
11. Les médecins utilisent trop de médicaments					
12. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
13. La plupart des traitements provoquent une dépendance					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux					
15. Les traitements font plus de mal que de bien					
16. Tous les traitements sont des poisons					
17. Les médecins accordent trop de confiance aux médicaments					
18. Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments					

Attribuer un chiffre de 1 à 4, afin de classer le traitement qui vous semble le plus important pour vous ? (1 étant le plus important et 4 le moins important)

- Vos traitement immunosuppresseurs : ciclosporine (NEORAL®), mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), prednisone (CORTANCYL®) :

- Vos prophylaxie anti infectieuses : sulfaméthoxazole/triméthoprim (BACTRIM®), valaciclovir (ZELITREX®), phénoxyméthylpenicilline (ORACILLINE®), létermovir (PREVYMIS®), posaconazole (NOXAFIL®) :

- Vos traitements de support : magnésium (MAG2®), folinate de calcium (LEDERFOLINE®), acide risedronique (ACTONEL®), lansoprazole (OGASTORO®), acide ursodésoxycholique (DELURSAN®), vitamine D3 (CALCIDOSE VITAMINE D3®) :

- Vos traitements en dehors de la greffe :

Annexe 4. Questionnaire ad hoc avant la greffe

1. Si vous avez eu une question concernant vos traitements immunosuppresseurs, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

2. Si vous avez eu une question concernant vos traitements de prophylaxie anti infectieuse (BACTRIM®, ZELITREX®, NOXAFIL®, PREVYMIS®, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

3. Si vous avez eu une question concernant vos traitements autres que ceux de la greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

4. Si vous avez oublié de prendre votre immunosuppresseur, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

5. Si vous avez oublié ou vomis un ou plusieurs médicaments entrant dans la prise en charge de votre greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

6. Certains médicaments sont difficiles à prendre et vous souhaitez les écraser ou les couper en deux, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

7. Vous souhaitez prendre un médicament disponible sans ordonnance, des compléments alimentaires, des plantes, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

8. Si vous avez ressenti des effets secondaires (fatigue, troubles digestifs, tremblements...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

9. Si vous souhaitez partir en voyage, pour la gestion de votre traitement (décalage horaire, conservation des médicaments...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

10. Si vous avez eu des questions sur la greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté des réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

11. Si vous avez eu des questions concernant les choses à faire ou qui changent à la maison (précautions à prendre vis à vis des animaux domestiques, précautions pour le risque infectieux, vaccination, alimentation...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

12. L'accompagnement à l'hôpital réalisé par les professionnels de santé ci-dessous vous satisfait-il ?

a. Réalisé par l'hématologue : oui non

(si non pourquoi ?) :

b. Par l'équipe infirmier : oui non

(si non pourquoi ?) :

c. Par le pharmacien hospitalier : oui non

(si non pourquoi ?) :

13. Est-ce que l'un de ces professionnels de santé a engendré du stress chez vous :

a. L'hématologue : oui non

(si oui pourquoi ?) :

b. L'équipe infirmier : oui non

(si oui pourquoi ?) :

c. Le pharmacien hospitalier : oui non

(si oui pourquoi ?) :

Annexe 5. Questionnaire ad hoc après la greffe

1. Si vous avez eu une question concernant vos traitements immunosuppresseurs, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

2. Si vous avez eu une question concernant vos traitements de prophylaxie anti infectieuse (BACTRIM®, ZELITREX®, NOXAFIL®, PREVYMIS®, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

3. Si vous avez eu une question concernant vos traitements autres que ceux de la greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :
 - Votre hématologue
 - Votre médecin généraliste
 - Votre pharmacien hospitalier
 - Votre pharmacien d'officine
 - Les infirmiers de greffe
 - Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

 - Je n'ai pas eu de question à ce sujet

4. Si vous avez oublié de prendre votre immunosuppresseur, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

5. Si vous avez oublié ou vomis un ou plusieurs médicaments entrant dans la prise en charge de votre greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

6. Certains médicaments sont difficiles à prendre et vous souhaitez les écraser ou les couper en deux, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

7. Vous souhaitez prendre un médicament disponible sans ordonnance, des compléments alimentaires, des plantes, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

8. Si vous avez ressenti des effets secondaires (fatigue, troubles digestifs, tremblements...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

9. Si vous souhaitez partir en voyage, pour la gestion de votre traitement (décalage horaire, conservation des médicaments...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

Je n'ai pas eu de question à ce sujet

10. Si vous avez eu des questions sur la greffe, quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

11. Si vous avez eu des questions concernant les choses à faire ou qui changent à la maison (précautions à prendre vis à vis des animaux domestiques, précautions pour le risque infectieux, vaccination, alimentation...), quel(s) professionnel(s) de santé vous a apporté les réponses les plus utiles/claires (plusieurs réponses possibles) :

- Votre hématologue
- Votre médecin généraliste
- Votre pharmacien hospitalier
- Votre pharmacien d'officine
- Les infirmiers de greffe
- Aucune de ces personnes (pour quelle(s) raison(s)) :

- Je n'ai pas eu de question à ce sujet

12. L'accompagnement à l'hôpital réalisé par les professionnels de santé ci-dessous vous satisfait-il ?

d. Réalisé par l'hématologue : oui non

(si non pourquoi ?) :

e. Par l'équipe infirmier : oui non

(si non pourquoi ?) :

f. Par le pharmacien hospitalier : oui non

(si non pourquoi ?) :

13. Est-ce que l'un de ces professionnels de santé a engendré du stress chez vous :

d. L'hématologue : oui non

(si oui pourquoi ?) :

e. L'équipe infirmier : oui non

(si oui pourquoi ?) :

f. Le pharmacien hospitalier : oui non

(si oui pourquoi ?) :

14. Le plan de prise adapté au pilulier, est-il utile pour votre quotidien ?

oui non

15. Est-ce que vous conseillerez le plan de prise à d'autres patients ?

oui non

Score de comorbidité CHARLSON

Index de comorbidité

Détermination des pathologies concomitantes:	oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1
Maladie ulcéreuse	1
Hépatopathie d'importance faible	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée à sévère	2
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2
Tumeurs	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie moyenne ou sévère	3
Métastases	6
SIDA	6
SCORE TOTAL	0 à 37

Evaluation 3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable

Interprétation	Score	Mortalité à 1 an
	0	12%
	1-2	26%
	3-4	52%
	5 ou >	85%

Annexe 7. Classes ATC répertoriées pour les traitements chroniques avant la greffe

Classe ATC	Classe générale : organe	Classe pharmacologique	Nombre de patient	Molécule
J05AB	Antiinfectieux généraux à usage systémique	Antiviraux à usages systémique	9	valaciclovir
A02BC	Voies digestives et métabolique	Médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien	9	lansoprazole, ésomeprazole, pantoprazole, bicarbonate de sodium
J02AC	Antiinfectieux généraux à usage systémique	Antimycosiques à usages systémique	8	posaconazole, voriconazole, fluconazole
C07AB	Système cardiovasculaire	Bétabloquants	4	Nébivolol, bisoprolol, aténolol
J01EE	Antiinfectieux généraux à usage systémique	Sulfamides et triméthoprime	4	Sulfaméthoxazole triméthoprime
N05CF	Système nerveux	Hypnotiques et sédatifs	3	Zolpidem zopiclone
A05AA	Voies digestives et métabolique	Thérapeutique biliaire	3	Acide ursodesoxycholique
V03AF	Divers	Tous autres médicaments	3	Acide folique
N06AB	Système nerveux	Antidépresseurs	3	Paroxétine escitalopram
B01AC	Sang et organes hématopoïétiques	Antithrombotiques	2	Clopidogrel, acide acétylsalicylique
C08CA	Système cardiovasculaire	Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires prédominants	2	Amlodipine nicardipine
C09CA	Système cardiovasculaire	Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II non associés	2	Candésartan irbésartan
A04AA	Voies digestives et métabolique	Antiémétiques et antinauséux	2	Ondansétron

C09AA	Système cardiovasculaire	Inhibiteur de l'enzyme de conversion non associés	2	Ramipril
B03BB	Sang et organes hématopoïétiques	Vitamine B12 et acide folique	2	Folinate de calcium
M04AA	Muscles et squelette	Médicaments antigoutteux	2	Allopurinol
A04AD	Voies digestives et métabolique	Antiémétiques et antinauséux	2	Metopimazine
B03XA	Sang et organes hématopoïétiques	Autres préparations antianémiques	1	Epoïétine
A03AA	Voies digestives et métabolique	Médicaments des troubles fonctionnels gastro intestinaux	1	Trimébutine
B02BX	Sang et organes hématopoïétiques	Vitamine K et autres hémostatiques	1	Elthrombopag
A06AD	Voies digestives et métabolique	Médicament de la constipation	1	Macrogol
A12AX	Voies digestives et métabolique	Calcium	1	Calcium
A12CC	Voies digestives et métabolique	Autres suppléments minéraux	1	Magnésium
L04AX	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Immunosuppresseurs	1	Méthotrexate
A03FA	Voies digestives et métabolique	Stimulant de la motricité intestinale	1	Métoclopramide
C01DA	Système cardiovasculaire	Vasodilatateur en cardiologie	1	Trinitrine
L02AE	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Hormones apparentés et	1	Triptoréline
G04CB	Système génito urinaire et hormones sexuelles		1	Finastéride
L01EX	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Agents alkylants	1	Gilteritinib
P01CX	Antiparasitaires et insecticides	Antileishmaniens et trypanocides	1	Pentamidine

C03AA	Système cardiovasculaire	Diurétiques thiazidiques	1	Hydrochlorothiazide
G03AC	Système génito urinaire et hormones sexuelles	Contraceptifs hormonaux à usage systémique	1	Etonogestrel
A11CC	Voies digestives et métabolique	Vitamines A et D, association des deux incluses	1	Colécalciférol
C10AA	Système cardiovasculaire	Hypolipémiants seuls	1	Rosuvastatine
L02BG	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Antihormones et apparentés	1	Anastrozole
G03DB	Système génito urinaire et hormones sexuelles	Progestatifs	1	Nomegestrol
L01BC	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Antimétabolites	1	Azacitidine
NO2AX	Système nerveux	Opiïdes	1	Tramadol
N03AE	Système nerveux	Antiépileptiques	1	Clonazepam
N05BB	Système nerveux	Anxiolytiques	1	Hydroxyzine
G04CA	Système génito urinaire et hormones sexuelles	Médicaments utilisés dans l'HBP	1	Silodosine
L01XX	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Autres antinéoplasiques	1	Venetoclax
NO2BG	Système nerveux	Autres analgésiques et antipyrétiques	1	Nefopam
A12BA	Voies digestives et métabolique	Potassium	1	Potassium
R03AC	Système respiratoire	Adrénériques pour inhalations	1	Indacatérol
H03AA	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	Préparations thyroïdiennes	1	Levothyroxine

R06AE	Système respiratoire	Antihistaminiques à usage systémique	1	Levocetirizine
-------	----------------------	--------------------------------------	---	----------------

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Etude pilote de l'adhésion médicamenteuse et de sa persistance dans le temps chez des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Limoges.

Contexte : L'adhésion thérapeutique constitue un enjeu majeur dans la prise en charge des patients allogreffés. Une mauvaise adhésion thérapeutique peut avoir de grave conséquence comme les complications infectieuses, la maladie du greffon contre l'hôte, l'échec de la greffe, le décès. **Matériel et Méthodes** : l'adhésion thérapeutique a été évaluée à l'aide du questionnaire de Morisky 8 items et d'un entretien semi directif avant la greffe (si traitement chronique), 15 jours après la sortie d'hospitalisation, M+3, M+6, M+9 et M+12 post greffe. Les croyances concernant les médicaments et pratiques médicales ont été évaluées à l'aide du belief about medicines, avant la greffe (si traitement chronique), 15 jours après la sortie d'hospitalisation, M+6 et M+12 post greffe. L'évaluation des informations fournies par les professionnelles de santé ont été évalué par un questionnaire à réponses fermées avant la greffe, à M+3, M+6 et M+12 post greffe. **Résultats** : ces patients ont une bonne adhésion thérapeutique et il semble qu'elle se maintienne au cours du temps. Les facteurs de non adhésion thérapeutique pouvant impacter cette adhésion varient au cours du temps. Les croyances positives ou négatives des patients sur les médicaments peuvent influencer l'adhésion thérapeutique et peuvent évoluer au cours du temps. La sollicitation du pharmacien hospitalier par les patients augmente au cours du temps jusqu'à M+6 post greffe. **Discussion, conclusion** : Cette étude met en évidence la multiplicité des facteurs de non adhésion thérapeutique auxquels le patient peut être confronté. La multiplicité des ordonnances est un problème majeur et il est impératif de développer le lien ville hôpital. Ce travail présente les résultats préliminaires de l'étude AdHemLim et nécessite d'être poursuivie pour confirmer nos résultats sur une plus grande cohorte de patients.

Mots-clés : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, adhésion médicamenteuse, pharmacie clinique, pharmacien hospitalier.

Pilot study of drug adherence and its persistence over time in patients receiving a hematopoietic stem cell allograft at the CHU of Limoges.

Context: Therapeutic adherence is a major issue in the management of allograft patients. Poor adherence to therapy can have serious consequences such as infectious complications, graft-versus-host disease, graft failure and death. **Material and Methods**: Adherence to therapy was assessed using the 8-item Morisky questionnaire and a semi-directive interview before transplantation (if chronic treatment), 15 days after discharge from hospital, M+3, M+6, M+9 and M+12 post transplantation. Beliefs about medications and medical practices were assessed using the belief about medicines, before transplantation (if chronic treatment), 15 days after hospital discharge, M+6 and M+12 post-transplant. The evaluation of the information provided by the health professionals was assessed by a closed-ended questionnaire before the transplant, at M+3, M+6 and M+12 post-transplant. **Results**: These patients have a good therapeutic adherence and it seems to be maintained over time. The factors of non-adherence that can impact this adherence vary over time. Patients' positive or negative beliefs about medications can influence adherence and can change over time. Patients' solicitation of the hospital pharmacist increased over time until M+6 post-transplant. **Discussion, conclusion**: This study highlights the multiplicity of factors of non-adherence to therapy that the patient may face. The multiplicity of prescriptions is a major problem and it is imperative to develop the city-hospital link. This work presents the preliminary results of the AdHemLim study and needs to be continued to confirm our results on a larger cohort of patients.

Keywords : hematopoietic stem cell allografts, medication adherence, clinical pharmacy, hospital pharmacist.

