

Évaluation des besoins, relatifs aux traitements, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Grenoble

Michaël Mirailles

▶ **To cite this version:**

Michaël Mirailles. Évaluation des besoins, relatifs aux traitements, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01151541

HAL Id: dumas-01151541

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01151541

Submitted on 13 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

EVALUATION DES BESOINS, RELATIFS AUX TRAITEMENTS, DES PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AU CHU DE GRENOBLE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MICHAËL MIRAILLES

Né le 23/01/1988 A Ambilly (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 12 Mars 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Benoît ALLENET

Membres

Mme Dominique CHARLETY

Mr Martin CARRE

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL +33 (0)4 75 63 71 00
FAX +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL +33 (0)4 75 63 71 00
FAX +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ
GRENOBLE 1

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ
GRENOBLE 1

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL +33 (0)4 75 63 71 00
FAX +33 (0)4 75 63 71 70

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	**Laetitia**	**Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)**

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ
GRENOBLE 1

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL +33 (0)4 75 63 71 00
FAX +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01 10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01 10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01 10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	**Aude**	(01 10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01 10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01 10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01 10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01 10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01 10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01 10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01 10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	**Alessandra**	(01/11/13 au 31/12/2013))

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Au Professeur Benoit ALLENET, je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et de prendre la présidence de mon jury de thèse.

Au Docteur Dominique CHARLETY, je vous suis très reconnaissant de m'avoir guidé tout au long de l'écriture de cette thèse. Vous m'avez consacré beaucoup de votre temps, vos conseils ont été précieux, et je vous en remercie.

Au Docteur Martin CARRE, je vous remercie de vous être intéressé à mon travail et d'avoir accepté de le juger.

A mes parents, c'est grâce à vous si j'en suis là. Je ne sais pas ce que je ferais sans vous. Merci pour tout !

A Sarah et Alexis, j'espère que je ne suis pas trop nul comme grand frère. Vous êtes les meilleurs ! Merci pour votre soutien.

A Mamie et Robbie, vous êtes des grands-parents extraordinaires, quand je vous vois, c'est toujours avec grand bonheur. Restez comme vous êtes.

A mamie Gisèle, j'aurais aimé que tu puisses venir à ma thèse. Tu es dans mon cœur et tu le resteras.

A ma famille, même si l'on ne se voit pas souvent, sachez que vous comptez tous beaucoup pour moi, et c'est toujours avec joie quand je vous vois.

A Céline, ma moitié de petit cœur. Tu me supportes depuis 3 ans, et ce n'est pas une mince affaire. Je t'aime et je suis fier de toi.

Aux cerfs, sans vous ces années auraient été horribles, hideuses. Merci pour tous ces moments extra, j'espère qu'il y en aura plein d'autres ! Petite dédicace à Serge, c'est grâce à toi que je me suis lancé dans ces études, tu es top.

Table des matières

Index des figures 12
Index des tableaux 12
Liste des abréviations 14
Introduction 16
Partie 1 - Rappels autour de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et des traitements impliqués. 18
1.1. Les cellules souches hématopoïétiques 18
1.2. Cas des leucémies aiguës 19
1.2.1. Définition 19
1.2.2. Incidences 19
1.2.3. Etiologies 20
1.2.4. Aspects cliniques 20
1.2.5. Diagnostic biologique 21
1.2.5.1. Hémogramme 21
1.2.5.2. Myélogramme 22
1.2.5.3. Etude cytochimique 23
1.2.5.4. Immunophénotypage des blastes 23
1.2.5.5. Cytogénétique (conventionnelle ou hybridation in situ) 23
1.2.5.6. Biologie moléculaire 24
1.2.6. La classification des leucémies aigües 24
1.2.7. Autres examens 25
1.2.7.1. Bilan d'hémostase 25
1.2.7.2. Bilan métabolique 25
1.2.7.3. La ponction lombaire 25
1.2.8. Evolution et Pronostic 26
1.2.9. Traitement 26
1.2.9.1. La chimiothérapie 26
1.2.9.2. Etapes du traitement 27
1.2.10. Quelques résultats concernant l'efficacité de ces traitements 29
1.3. L'allogreffe de CSH 29
1.3.1. Définitions et généralités 29

1.3.2. Indications 30
1.3.3. Avant la greffe 31
1.3.3.1. Dépistage du donneur 31
1.3.3.2. Le prélèvement de CSH chez le donneur 32
1.3.3.3. Le conditionnement chez le receveur 32
1.3.4. Après la greffe 33
1.3.4.1. L'aplasie 33
1.3.4.2. Evaluation de la réponse au traitement 34
1.3.5. Principales complications 35
1.3.5.1. Infectieuses 35
1.3.5.2. Digestives 38
1.3.5.3. Immunologiques 39
a) Rejet de greffe 39
b) La GvHD 39
1.3.5.4. Autres 41
1.4. Mécanismes immunopathologiques 42
1.4.1. Effecteurs impliqués dans la réaction du greffon contre l'hôte 42
1.4.1.1. Relation cellule présentatrice de l'antigène (CPA) / Lymphocyte T 42
1.4.1.2. Le CMH 43
1.4.1.3. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité 44
1.4.1.4. Les cellules T cytotoxiques 45
1.4.2. La GVHD aiguë 45
1.4.2.1. Phase I 45
1.4.2.2. Phase II 46
1.4.2.3. Phase III 47
1.4.3. La GvHD chronique 48
1.4.4. Appariement HLA optimal : une nécessité 49
1.5. Thérapeutique standard post-greffe de CSH 50
1.5.1. Le traitement immunosuppresseur en préventif/curatif de la GvHD 50
1.5.1.1. Indications et modes d'action 50
a) Les corticoïdes 50
b) Les anticalcineurines 51
c) Les antimétabolites 52
d) Les inhibiteurs de mTOR 52

1.5.1.2. Posologies 54
a) Corticoïdes 54
b) Ciclosporine 54
c) Mycophénolate mofétil 54
d) Méthotrexate (MTX) 55
e) Tacrolimus/Evérolimus 55
1.5.1.3. Effets indésirables 55
a) Infections opportunistes 55
b) Cancers 56
c) Autres effets indésirables 56
1.5.1.4. Prise en charge des effets indésirables 58
1.5.1.5. Interactions médicamenteuses 61
1.5.1.6. Modalités de prise des immunosuppresseurs par voie orale 63
a) Ciclosporine 63
b) Tacrolimus 64
c) Mycophénolate mofétil/MPA 64
d) Evérolimus 64
1.5.1.7. Surveillance de l'efficacité et de la tolérance 64
1.5.1.8. Automédication 66
1.5.2. Le traitement préventif antiinfectieux 67
1.5.2.1. Prévention infections virales 67
1.5.2.2. Prévention candidoses et aspergilloses 68
1.5.2.3. Prévention infections bactériennes 70
1.5.2.4. Prévention infections parasitaires 71
1.5.2.5. Effets indésirables du traitement anti-infectieux et leurs préventions 73
1.5.2.6. Interactions médicamenteuses 75
1.5.2.7. Modalités de prises 76
1.5.2.8. Surveillance thérapeutique 77
1.6. Le suivi du patient allogreffé de CSH au CHU de Grenoble 78
1.6.1. L'allogreffe de CSH au CHU de Grenoble 78
1.6.2. « Education thérapeutique » médicamenteuse du patient greffé de CSH au CHU de Grenoble 79
1.6.3. Des soins hospitaliers au traitement à domicile 81
Partie 2 - Evaluation des besoins, relatifs aux traitements, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH au CHU de Grenoble. 85

2.1. Objectifs 85
2.2. Patients et méthodes 85
2.3. Analyse des réponses 88
2.4. Discussion 102
2.5. Limites de l'étude 112
Conclusion 113
Bibliographie 115
Annexes 127

Index des figures

Figure 1 : Facteurs prédisposants et chronologie des complications infectieuses après greffe de moelle osseuse (allogénique)…….…….38

Figure 2 : Physiopathologie de la GVHD……48

Figure 3 : Mécanismes d'actions des différentes molécules immunosuppressives…….53

Index des tableaux

Tableau 1 : Grades de sévérité de la GVHD aiguë……..40

Tableau 2 : Effets indésirables de classe des immunosuppresseurs cités……57

Tableau 3 : Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs cités……57-58

Tableau 4 : Prévention et surveillance des effets indésirables des immunosuppresseurs cités……...58-61

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses des immunosuppresseurs cités.……...62-63

Tableau 6 : Récapitulatif de la prévention des infections post-greffe…….……71-72

Tableau 7 : Effets indésirables de la prévention anti-infectieuse et leurs prises en charges…….73-75

Tableau 8 : Interaction médicamenteuses du traitement antiinfectieux……75-76

Tableau 9 : Activité d'allogreffe de CSH au CHU de Grenoble……78

Tableau 10 : Activité d'allogreffe de CSH par type de donneur et d'origine du greffon, au CHU de Grenoble…….….78

Tableau 11 : Critères d'inclusion et de non-inclusion à l'étude…….……86

Tableau 12 : Caractéristiques des patients interrogés…….…...86-87

Tableau 13 : Analyse des réponses des patients au travers des thèmes influençant l'observance…….……88-101

Liste des abréviations

AD: A déconseiller

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien

AMM: Autorisation de mise sur le marché

AVK: Anti-vitaminique K

CHU: Centre hospitalier universitaire

CI: Contre-indication

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV: Cytomégalovirus

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

CSH: Cellule souche hématopoïétique

CSP: Cellule de sang placentaire

EBV: Epstein Barr Virus

EGIL: European Group for the immunological classification of leukemias

ETP: Education thérapeutique patient

FAB: Franco-Américano-Britannique

GMP: Guanosine monophosphate

GVHD: Growth Versus Host Desease

GVL: Growth Versus Leukemia

HDJ: Hôpital de jour

HDL: High Density Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen

HSV: Herpes Simplex Virus

HTA: Hypertension artérielle

IL: Interleukine

INR: International Normalized Ratio

IPP: Inhibiteur de la pompe à protons

IR: Insuffisance rénale

IS: Immunosuppresseur

LA : Leucémie aiguë

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LAL : Leucémie aiguë lymphoïde

LDH : Lactate deshydrogénase

LPS: Lipopolysaccharides

MPA : Acide mycophénolique

MTOR : Cible de la rapamycine, enzyme de la famille sérine/thréonine kinase

MTX : Methotrexate

NK : Natural killer

NFS : Numération formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PLP: Protéine de liaison des Pénicillines

RC : Rémission complète

TCR: T cell Receptor

TH1/TH2: T helper 1 et 2

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

TP: Temps de prothrombine

WHO: World Health Organization

Introduction

La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue, actuellement, une solution curative dans le cadre du traitement des hémopathies malignes comme les leucémies aiguës. En effet elle peut permettre de remplacer le système hématopoïétique préalablement détruit, de l'individu malade, mais aussi, elle présente un effet antitumoral, appelé effet GVL (Graft Versus Leukemia).

Cette greffe présente aussi des risques car elle expose l'individu à de graves complications immunologiques, GVHD (Graft Versus Host Disease), que le prescripteur essaie de maitriser par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Ce traitement se révèle donc indispensable pour l'acceptation du greffon par l'hôte et, si possible, ne doit pas interférer avec un effet GVL qui ne présente pas trop de toxicité pour le patient (équilibre entre effets thérapeutiques et GVH). Cependant, il favorise la survenue d'infections et d'autres effets indésirables (hypertension artérielle (HTA), insuffisance rénale (IR), hypomagnésémie…) Secondairement à ces effets indésirables, d'autres traitements devront être instaurés pour prévenir les infections, la fuite du magnésium, l'HTA chronique….etc. Le patient aura alors un nombre important de médicaments prescrits et il est nécessaire de le prendre en charge et de le responsabiliser au mieux pour améliorer son adhésion au traitement. En effet, l'adhésion thérapeutique va être une des clés de la réussite du traitement et donc de la greffe. Les informations et conseils délivrés au patient doivent être adaptés à ces « besoins » individuels.

L'objectif de ce travail est d'évaluer et de caractériser les « besoins » des patients greffés, au moyen d'un questionnaire remis au patient après son retour à domicile, lors d'une consultation post-greffe en hôpital de jour, au CHU de Grenoble.

Au travers de l'analyse des réponses à ce questionnaire, nous allons tenter d'évaluer l'apport de l'information délivrée et les éventuels améliorations ou compléments à apporter

(clarté des informations, autres informations à apporter, à quel moment donner l'information…)

Toutefois, il ne s'agit pas d'évaluer le suivi pharmaceutique, qui n'est encore que ponctuel au CHU de Grenoble, mais de mettre en avant ce dont a besoin le patient pour une prise en charge optimale.

Partie 1 - Rappels autour de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et des traitements impliqués.

1.1. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les cellules souches se caractérisent par leur propriété d'auto-renouvellement qui implique deux notions essentielles: leur capacité à se diviser rapidement et continuellement, et à se différencier en cellules progénitrices.

Les CSH font partie des cellules souches de l'adulte et ont la capacité de produire toutes les cellules sanguines matures du système hématolymphatique à savoir : les neutrophiles, les monocytes/macrophages, les basophiles, les éosinophiles, les érythrocytes, les plaquettes, les cellules dendritiques, les mastocytes, les lymphocytes B et T.

L'identification et l'isolement des CSH sont possibles grâce au marqueur protéique CD34 situé à leur surface. Celui-ci les distingue des autres cellules hématopoïétiques.

Ce sont ces cellules souches qui pourront être « greffées » au patient, par administration intraveineuse après une myéloablation.

Elles vont permettre la reconstitution de cellules hématopoïétiques chez le patient.

Dans certains cas il est préférable d'administrer chez le patient des cellules prélevées par ponction de moelle osseuse chez le donneur.

1.2. Cas des leucémies aiguës

1.2.1. Définition

La leucémie aiguë est une hémopathie se traduisant par un blocage à un stade précoce de la maturation cellulaire au sein de la moelle osseuse avec production de cellules anormales appelées blastes. Ces blastes envahissent la moelle osseuse, au dépend des autres lignées cellulaires qui s'appauvrissent.

Lorsque cette anomalie touche la lignée myéloïde, on la nomme leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Quand elle touche la lignée lymphoïde, on parle de leucémie aigüe lymphoïde (LAL).

1.2.2. Incidences

L'incidence de la LAL est de 1,6 nouveaux cas chez l'homme pour 100 000 habitants / an et de 1,0 nouveau cas chez la femme pour 100 000 habitants/an, soient 810 nouveaux cas de LAL par an en France (annexe 1) (2).

Elle représente 80% des leucémies aiguës (LA) de l'enfant et 20% des LA de l'adulte : principalement 2 à 10 ans chez l'enfant (75% des cas sont diagnostiqués avant 6 ans) et chez l'adulte à partir de 50 ans.

Elle est un peu plus fréquente chez les garçons que chez les filles (1,5/1), et on la retrouve plus chez les Caucasiens (3).

La LAM a une incidence de 4.5 nouveaux cas chez l'homme pour 100 000 habitants/an et 4.3 nouveaux cas chez la femme pour 100.000 habitants par an, soit une incidence globale

de 2791 nouveaux cas de LAM par an, en France (annexe 1) (2). L'âge médian de survenue de cette pathologie est de 65 ans (4).

1.2.3. Etiologies

Dans la majorité des cas, la cause est inconnue.
Néanmoins, certains facteurs favorisants sont reconnus : les chimiothérapies anticancéreuses, certains facteurs génétiques, certains facteurs viraux, l'exposition aux radiations ionisantes ou encore, certains toxiques tels que les hydrocarbures benzéniques (4).

1.2.4. Aspects cliniques

Les signes cliniques d'une LA sont le résultat de la prolifération de blastes et de l'insuffisance médullaire. La prolifération de blastes est à l'origine de ce qu'on appelle le syndrome tumoral.

On observe des signes plus ou moins francs liés à l'insuffisance de production médullaire, en rapport avec les cytopénies :

- **Syndrome anémique** due à l'insuffisance de production d'érythrocytes et donc d'hémoglobine. Ce syndrome est d'installation rapide et de ce fait, souvent mal toléré (fatigue, essoufflement, voir IR…)
- **Syndrome infectieux** due à la neutropénie. Il touche classiquement la sphère ORL, mais est, en réalité, souvent sans caractères cliniques spécifiques.

- **Syndrome hémorragique** cutané ou muqueux, ou hémorragies extériorisées en rapport avec la thrombopénie. Parfois, cette thrombopénie est aggravée par une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

⇨ **Ces signes d'appels doivent conduire à la réalisation d'un hémogramme**

On observe, également, un syndrome tumoral**,** plus fréquent dans les LAL, qui se traduit notamment par une hypertrophie des organes lymphoïdes secondaires ou une hépatomégalie (4).

1.2.5. Diagnostic biologique

1.2.5.1. Hémogramme

Il va pouvoir être observé au travers de cet examen :

- Une anémie, parfois sévère. Elle est normochrome, normocytaire et arégénérative (ou modérément macrocytaire).
- Une leucocytose variable avec des cas allant de la leucopénie (< 3 G/L) à l'hyperleucocytose parfois jusqu'à plus de 100 G/L.
  Néanmoins, la neutropénie est fréquente (<1.5 G/L).
- Une thrombopénie est présente dans la majorité des cas, pouvant être importante, parfois < 10 G/L.
- Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes dans les formes hyperleucocytaires mais peuvent être rares ou absents dans les formes leucopéniques (4)

1.2.5.2. Myélogramme

C'est l'examen clé du diagnostic, il est indispensable afin d'affirmer et de typer la leucémie.

Pour cela, on réalise au préalable une ponction médullaire au niveau de l'os iliaque ou du sternum.

Cet examen est systématiquement réalisé lorsque l'on suspecte une leucémie aiguë.

L'examen de l'aspiration médullaire va permettre de réaliser un examen cytologique, le myélogramme (étude morphologique des frottis médullaires) ainsi que d'autres techniques complémentaires.

Par définition, un pourcentage de blastes supérieur à 20 permet de confirmer le diagnostic de LA.

Cette définition est valable pour tout type de leucémie aiguë (4).

Néanmoins, ce pourcentage varie selon que ce soit une LAL ou une LAM:

La LAL présente une blastose souvent supérieure à 90% (3).

La LAM présente une blastose variant de 20 à 100% (5).

Divers critères morphologiques sont importants afin de typer la leucémie: la taille, la présence de granulations ou encore l'abondance du cytoplasme.

Les lymphoblastes vont être le plus souvent de taille petite ou moyenne, et leur cytoplasme sera peu abondant (rapport noyau/cytoplasme varie de 0.7 à plus de 0.9) (3). Le rapport nucléocytoplasmique d'un lymphocyte mature est de 0.9.

Les myéloblastes vont souvent présenter quelques granulations et parfois ce que l'on appelle, des corps d'Auer (un ou plusieurs bâtonnets rouges ou azurophiles) (4)

1.2.5.3. Etude cytochimique

Elle permet de révéler des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myélopéroxydase qui, si elle se révèle positive, permet d'affirmer la nature myéloïde de la leucémie (4).

1.2.5.4. Immunophénotypage des blastes

Cette technique est basée sur la cytométrie de flux et permet de rechercher l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intra-cytoplasmiques.
Cet examen est indispensable pour confirmer l'appartenance à une lignée et apprécier le stade de différenciation (antigènes B pour les LAL-B et antigènes T pour les LAL-T, sur la membrane des blastes). Il est donc primordial pour le diagnostic et le classement des LAL (4).

Il est défini en reprenant les stades normaux de maturation des cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse et le thymus (classification EGIL (annexes 2)).
Cette technique est utile essentiellement dans le cas des LAL, et dans quelques rares cas de LAM très indifférenciées cytologiquement (3).

1.2.5.5. Cytogénétique (conventionnelle ou hybridation in situ)

Cet examen est capital pour définir le pronostic de la maladie, c'est-à-dire, pour prévoir l'évolution probable de la maladie ou son issue.
Il existe un classement qui référence, entre autres, les types d'anomalies cytogénétiques et le type de leucémie le plus souvent associé à cette anomalie : le classement OMS 2008

(annexe 3 (6)). Ce classement permet de définir le pronostic associé à certaines anomalies génétiques (3).

Il faut savoir que l'on observe des anomalies dans 50-60 % des leucémies, de nombre ou de structure (délétions, translocations) (4).

1.2.5.6. Biologie moléculaire

L'utilisation de la biologie moléculaire a un intérêt pronostic et permet le suivi de la maladie résiduelle pendant ou après traitement (4).

L'outil principal est la PCR (4) (méthode permettant d'amplifier in vitro une séquence d'ADN choisie) qui va pouvoir mettre en évidence divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires.

1.2.6. La classification des leucémies aigües

Sur le plan morphologique, la classification FAB (pour Franco-Americano-Britannique) (annexe 3 (6)) reste la règle en ce qui concerne les LAM. Elle comprend 8 groupes (LAM0 à LAM7) selon le type et le degré de différenciation. La classification OMS quant à elle, reconnait quatre catégories, et se base sur des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires :

- LAM présentant des anomalies cytogénétiques récurrentes (30% des LAM) : bon pronostic pour la plupart
- LAM avec dysplasie multilignée (10-15% des LAM) : pronostic péjoratif

- LAM secondaires à une chimiothérapie (10-15% des LAM) : mauvais pronostic pour la plupart
- Autres, que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB (40-50% des LAM)

Concernant les LAL, c'est la classification OMS 2009 qui sera communément utilisée ((annexe 4) (7)). Il existe plusieurs stades B et T en fonction de l'expression ou non de divers antigènes. (4)

1.2.7. Autres examens

1.2.7.1. Bilan d'hémostase

Il est indispensable de rechercher une éventuelle coagulation intra-vasculaire disséminée. Elle est souvent présente dans les LAM et plus particulièrement, les leucémies aigües hyperleucocytaires et promyélocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lorsque débute la chimiothérapie (4).

1.2.7.2. Bilan métabolique

Il arrive parfois qu'une lyse cellulaire accompagne la prolifération tumorale. Cette lyse cellulaire est responsable de complications métaboliques telles que l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie, pouvant provoquer une insuffisance rénale.
On observe une élévation des LDH, proportionnelle au syndrome de lyse.
Le risque de syndrome de lyse cellulaire est accru au début de la chimiothérapie (4).

1.2.7.3. La ponction lombaire

Une ponction lombaire va être systématiquement réalisée, même s'il n'y a pas de signes d'appel, dans les LAL, les LA monoblastiques, et les LA hyperleucocytaires.
Elle permet de rechercher une localisation méningée et d'administrer par la suite, une chimiothérapie intrathécale si cette localisation est avérée

Il n'est, très souvent, pas nécessaire de réaliser une biopsie médullaire (à l'exception des LA avec myélofibrose dans lesquelles on ne peut pas réaliser d'aspiration médullaire) (4).

1.2.8. Evolution et Pronostic

En l'absence de traitement, toute leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines, essentiellement à cause de complications hémorragiques et /ou infectieuses, ceci en raison de la pancytopénie occasionnée. On établit le pronostic d'une leucémie et son degré de gravité, en tenant compte de plusieurs facteurs qui sont d'une manière générale :

- L'âge (mauvais pronostic si > 60 ans)
- La présence de comorbidités
- La leucocytose (mauvais pronostic si élevée, sachant que le seuil varie suivant les formes)
- La cytogénétique
- Les anomalies moléculaires
- La réponse au traitement d'induction (l'obtention d'une rémission complète est de bon pronostic) (4)

1.2.9. Traitement

1.2.9.1. La chimiothérapie

Plusieurs médicaments peuvent être utilisés mais toujours en association afin de bénéficier des différents mécanismes d'actions aux différentes étapes du développement de la cellule leucémique et de diminuer la survenue de résistance au traitement.
On associe donc des médicaments qui sont actifs individuellement sur la pathologie, qui agissent sur une phase différente de la multiplication cellulaire et qui n'ont pas une même toxicité spécifique d'organe. (4)

Pour le cas des LAL, lors d'une préphase de 7 jours un traitement par corticoïdes va être effectué. Par la suite, les médicaments de référence sont : les corticoides, les anthracyclines, la cytarabine, la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate (3).
Pour ce qui est des LAM, on va plutôt opter pour les anthracyclines et la cytarabine (5).

1.2.9.2. Etapes du traitement

Le traitement général se divise en trois grandes phases quelle que soit la leucémie :

- La phase d'induction : elle se caractérise par l'utilisation d'une chimiothérapie intensive dont le but est d'entrainer une réduction importante de la présence de blastes qui sera associée à une hématotoxicité sur toutes les lignées avec une période d'aplasie d'au moins 2 à 3 semaines. Cette chimiothérapie vise à obtenir un état de rémission complète (RC) qui se traduit par une disparition de tous signes cliniques et biologiques détectables.
  En pratique on considère l'état de RC, lorsque la moelle contient moins de 5 % de blastes et lorsque l'hémogramme est normal.
  Cette phase ne correspond pas à une élimination totale des cellules leucémiques mais à une diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique.

Lorsque la RC est atteinte, on poursuit le protocole avec une ou plusieurs cures de chimiothérapie de consolidation (8).

- La phase de consolidation : on la met en place lorsque la phase d'induction a permis d'obtenir une RC, donc, quand le traitement est considéré comme efficace. Cette phase de consolidation cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On va utiliser le même médicament que lors du traitement d'induction mais à une posologie un peu moins importante et ce, durant une à quatre cures.

  Puis, la suite du traitement est conditionnée par les facteurs pronostics de la maladie et l'âge du patient. Elle peut être une chimiothérapie d'entretien prolongée, une allogreffe de CSH (cf. 1.3.) ou une simple surveillance.

  Pour les LAL, l'allogreffe de CSH sera indiquée plutôt chez le patient jeune présentant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

  Pour les LAM, après chimiothérapie de consolidation chez un patient de moins 65 ans en RC, l'allogreffe de CSH doit systématiquement être discutée, si le patient dispose d'un donneur HLA identique familial, ceci excepté chez les patients présentant une cytogénétique favorable où l'allogreffe ne sera pas proposée d'emblée.

  Chez le sujet âgé, la phase de consolidation peut s'avérer problématique pour des raisons de toxicité et une chimiothérapie d'entretien prolongée peut se révéler être plus efficace qu'une chimiothérapie de consolidation (8).

- Le traitement d'entretien : Cette étape se fait essentiellement après induction et plusieurs cures de consolidation dans les LAL et les LA promyélocytaires, sur une

période de 2 à 3 ans, chez les patients non greffés. On utilise un traitement par voie orale composé de methotrexate et purinethol (4,8).

1.2.10. Quelques résultats concernant l'efficacité de ces traitements

L'état de rémission complète (RC) peut être décrété lorsque sur le myélogramme on observe moins de 5 % de blastes. L'hémogramme permet de donner une indication sur l'évolution de cette rémission. La persistance d'une RC à 5 ans est synonyme de guérison. (9)

Pour les LAL : Chez l'enfant, on obtient plus de 90% de survie à 5 ans.

Chez l'adulte de moins de 60 ans, on observe un taux de survie de 40 à 50% à 5 ans (9).

Pour les LAM : On obtient en moyenne 70 à 80% de RC après induction.

Le taux de RC à 5 ans est de 40% en moyenne et de 80% pour les LAM3 qui sont de meilleur pronostic (9).

A noter, que les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission (4).

1.3. L'allogreffe de CSH

1.3.1. Définitions et généralités

Une allogreffe de CSH est réalisée dans le but de remplacer le système hématopoïétique d'un individu malade par celui d'un sujet sain. Le sujet sain est le donneur, chez qui on va prélever les CSH, et le patient est le receveur à qui on va les injecter.

L'histoire de la greffe a comme point de départ, les années 50, avec les travaux d'une équipe américaine qui cherchait une solution pour corriger l'absence de moelle observée dans les aplasies dues aux accidents d'irradiation. Des expériences chez l'animal furent menées, et elles montrèrent rapidement que l'allogreffe avait à la fois la capacité de repeupler une moelle déserte et de guérir une aplasie radio-induite, et pouvait avoir un effet antileucémique, si on injectait de façon concomitante une lignée leucémique aux souris. Cet effet sera appelé effet GvL. Néanmoins, les animaux développèrent une maladie immunologique avec atteintes de nombreux organes, potentiellement fatale appelée GvHD ou réaction du greffon contre l'hôte (cf. 1.3.5.3. b)). Il a fallu attendre, chez l'homme, la découverte du système HLA (human leukocyte antigen) (cf. 1.4.1.2.) pour mieux maitriser cette approche thérapeutique, malgré une première réussite en 1959, avec une allogreffe entre frères jumeaux.

C'est à partir de la fin des années 1960, que la technique se développa au point de pouvoir être le seul traitement curatif de la leucémie aiguë. (10)

1.3.2. Indications

Les indications d'une allogreffe sont principalement les leucémies aiguës, la myélodysplasie de mauvais pronostic, l'aplasie médullaire, la myélofibrose (11), plus rarement des pathologies lymphoïdes. Dans le cas des leucémies aiguës, la greffe est envisagée lorsque la maladie est en rémission complète (8) ; elle survient le plus souvent 3 à 6 mois après le diagnostic avant que des gènes de résistance à la chimiothérapie n'entravent le traitement de la maladie (12).

1.3.3. Avant la greffe

1.3.3.1. Dépistage du donneur

L'allogreffe de CSH expose à de nombreuses complications (cf. 1.3.5.), dont une majeure : la GvHD. Une compatibilité tissulaire optimale, entre le donneur et le receveur, est essentielle afin de diminuer au maximum les risques de développement d'une GvHD. Ceci pouvant être expliqué par des réactions immunopathologiques que nous détaillerons plus loin.

C'est le système HLA (human leukocyte antigen) qui est le déterminant principal de la compatibilité tissulaire et il est donc indispensable, de réaliser un typage HLA, autrement dit, une analyse du type d'antigènes HLA présents chez le donneur et le receveur, pour étudier leurs compatibilités.

Tout d'abord, on va rechercher la possibilité d'effectuer une allogreffe intra-familiale génoidentique, en d'autres termes, une allogreffe dont les gènes HLA du donneur et du receveur, sont parfaitement identiques. Dans ce cas il faut réaliser un test de dépistage d'éventuel(s) membre(s) de la fratrie du donneur. Il y une chance sur quatre pour qu'un frère ou une sœur ait un système HLA identique à celui du donneur.

En cas d'absence de donneur dans la fratrie, on va rechercher des donneurs volontaires non apparentés dans les fichiers internationaux. On exigera alors une compatibilité minimale HLA de 9/10 (avec un mismatch) (cf. 1.4.4.) : il s'agira d'une greffe dite phénoidentique (10).

Le cas échéant, si l'on ne trouve pas de donneur disponible, il est possible de se tourner vers une source de CSH alternative, le sang de cordon ombilical (cf. 1.3.3.2.). Il nécessite une compatibilité moindre, 4/6, car les cellules du sang de cordon sont peu immunogènes (10) en revanche, il présente une faible quantité de cellules (13) ainsi qu'un effet GvL diminué.

Le typage HLA, qui est indispensable, n'est cependant pas suffisant pour garantir l'absence de GvHD, aussi parfaite soit la compatibilité. C'est la raison qui amène les médecins à prescrire un traitement prophylactique par immunosuppresseur (cf. 1.5.).

1.3.3.2. Le prélèvement de CSH chez le donneur

Il existe trois manières différentes pour prélever des CSH : on peut effectuer un prélèvement de moelle osseuse, de cellules souches périphériques par cytaphérèse (le plus souvent mais surtout dans l'allogreffe à conditionnement atténué) ou de sang de cordon ombilical en faisant appel à la banque de CSH issue de sang de cordon. Le prélèvement périphérique nécessite d'abord une mobilisation des cellules souches de la moelle osseuse vers le compartiment sanguin par des facteurs de croissance, essentiellement du G-CSF. (10, 11)

En 2011, les prélèvements de CSH par cytaphérèse concernent 57% de la totalité des allogreffes en France (14).

1.3.3.3. Le conditionnement chez le receveur

Le conditionnement, traitement par chimiothérapie, a un double objectif : détruire les cellules leucémiques résiduelles et permettre à l'organisme d'accepter le greffon, par le biais d'une immunosuppression.

Il existe deux types de conditionnements : le conditionnement lourd dans l'allogreffe standard ou conventionnelle, où l'on observe une mortalité élevée à la phase aiguë due à la toxicité des traitements, et le conditionnement atténué ou mini-allogreffe, dans laquelle on pratique une chimiothérapie moins lourde. L'avantage de cette mini-allogreffe est la possibilité de la réaliser chez les patients de plus de 50 ans mais l'inconvénient est un risque plus élevé de GVHD chronique.

La chimiothérapie du conditionnement standard peut être associée à une irradiation corporelle totale.

On utilise du sérum antilymphocytaire en cas de conditionnement atténué.

Enfin, le schéma thérapeutique comporte une prophylaxie de la GvHD avec, entre autre, de la ciclosporine associé à du mycophénolate mofétil ou du méthotrexate à faible dose (cf. 1.5.1.2. b)).

1.3.4. Après la greffe

1.3.4.1. L'aplasie

Le patient est en état d'aplasie, qui débute quelques jours après la fin du conditionnement, c'est-à-dire que la production des cellules sanguines par la moelle osseuse est fortement diminuée (15).

La période de l'aplasie varie suivant le type de conditionnement. En effet, elle est plus longue dans les allogreffes conventionnelles à conditionnement lourd, de l'ordre de 3 à 6 semaines, ainsi que dans le cadre des greffes de moelle.

Les mesures prises, pour gérer les cytopénies causées par l'aplasie, sont purement symptomatiques. Pour la neutropénie, qui expose à un risque majeur d'infection, le patient est placé en chambre stérile, avec haute protection à cause du risque fongique très élevé, et l'on utilise une antibiothérapie dans un premier temps probabiliste, large spectre contre les bacilles gram négatifs en cas d'hyperthermie. Pour l'anémie et la thrombopénie, on transfuse respectivement, des concentrés de globules rouges irradiés (si hémoglobine < 80g/L) et des concentrés plaquettaires irradiées (si plaquettes < 20G/L). (11)

1.3.4.2. Evaluation de la réponse au traitement

A la sortie d'aplasie, on va procéder à une évaluation de la réponse au traitement : présence ou non de blastes, grâce à la réalisation d'un myélogramme, et l'étude du chimérisme. L'analyse du chimérisme sanguin consiste à caractériser et quantifier l'origine donneur ou receveur des cellules. La méthode choisie doit avoir une sensibilité suffisante pour détecter la persistance ou la réapparition de la plus faible quantité possible de cellules du receveur. Ceci est possible grâce à des facteurs génétiques qui différencient le receveur avant l'allogreffe, de son donneur pour pouvoir définir l'origine des cellules hématopoïétiques après l'allogreffe de CSH. Plusieurs prélèvements durant quelques semaines permettront le suivi de l'évolution du chimérisme après l'allogreffe. (16)

1.3.5. Principales complications

1.3.5.1. Infectieuses

On peut globalement classer l'apparition des infections en trois parties, selon qu'elles apparaissent : dans les 30 jours après la greffe, entre 30 et 100 jours puis à plus de 100 jours de la greffe (cf. figure 1). Leur prévention sera détaillée dans la partie 1.5.2..

- J0 à J30 post-greffe (17) :
    - Les infections que l'on peut observer durant cette période sont dues à la neutropénie sévère et prolongée ainsi qu'à des altérations de la barrière cutanéomuqueuse. Elles sont principalement bactériennes et fongiques, mais également virales.

      Les bactéries pouvant être observées à ce stade sont très variées, avec des Gram + comme des Gram -. Il est possible d'utiliser une prophylaxie à base de Fluoroquinolone ou encore de pénicillines comme l'amoxicilline.

      Les infections fongiques sont principalement dues à *Candida* et *Aspergillus*, et leur prophylaxie par le fluconazole est le premier choix de traitement. Peuvent être également utilisés, le voriconazole et le posaconazole dans certaines circonstances.

      Les réactivations du virus *Herpes simplex virus* (HSV) représentent les principales complications virales pouvant être observées à ce stade. Ces réactivations peuvent être prévenues par l'administration d'aciclovir ou de valaciclovir, si le statut sérologique du receveur est positif uniquement.

- J30 à J100 post-greffe :
    - Durant cette période, les infections interviennent surtout à cause de l'affaiblissement de l'immunité à médiation cellulaire (17).

      Les agents pathogènes le plus souvent rencontrés sont les virus du groupe Herpes et plus particulièrement le *Cytomégalovirus* (CMV), qui peut se réactiver lui aussi, à l'image de l'HSV, et provoquer une pneumopathie, une hépatite ou bien être asymptomatique (18). De plus, la persistance du virus dans les cellules du donneur à l'état latent, rend la contamination du receveur possible, d'autant plus du fait du traitement immunosuppresseur (19). Il est nécessaire d'établir le statut sérologique du donneur et du receveur, afin d'évaluer le risque d'apparition d'une primo-infection (sérologie D+/R-), ou de déclenchement d'une réactivation (D+/R+ ou D-/R+) (20)

      Chez le patient allogreffé de CSH, le tropisme préférentiel du CMV est les cellules pulmonaires (21).

      Un traitement préemptif est débuté en fonction du suivi de la charge virale sanguine ou curatif si il existe une atteinte d'organe (intestin, poumon, yeux).

      Des infections parasitaires peuvent également survenir, notamment à *Pneumocystis carinii.*. Elles ont une forte morbidité et mortalité et nécessitent un chimioprophylaxie par sulfamethoxazole/triméthoprime (17).

- Plus de J100 post-greffe :

- Durant cette phase, ce sont les patients atteints de GVHD chronique qui sont les plus à risque de développer des infections.

  On peut retrouver des infections virales telles que le CMV ou encore le virus *varicelle-zona virus* (VZV). Là encore, le premier choix se portera pour le ganciclovir pour le CMV et pour le VZV ; il pourra être utilisé l'aciclovir ou le valaciclovir. Il peut aussi y avoir des infections à bactéries encapsulées, tel que le Pneumocoque que l'on préviendra par amoxicilline. On peut également observer des infections fongiques. (17)

  Tardivement, on peut observer l'apparition d'une pneumopathie interstitielle diffuse due au CMV ou à *Pneumocystis carinii*, très grave et responsable d'une détresse respiratoire aigüe. Elle survient de manière plus fréquente, entre la 8ème et la 12ème semaine post-greffe, et la mortalité dépasse les 60%. (18)

  On préviendra cette infection par l'administration en première intention de sulfaméthoxazole/triméthoprime (17).

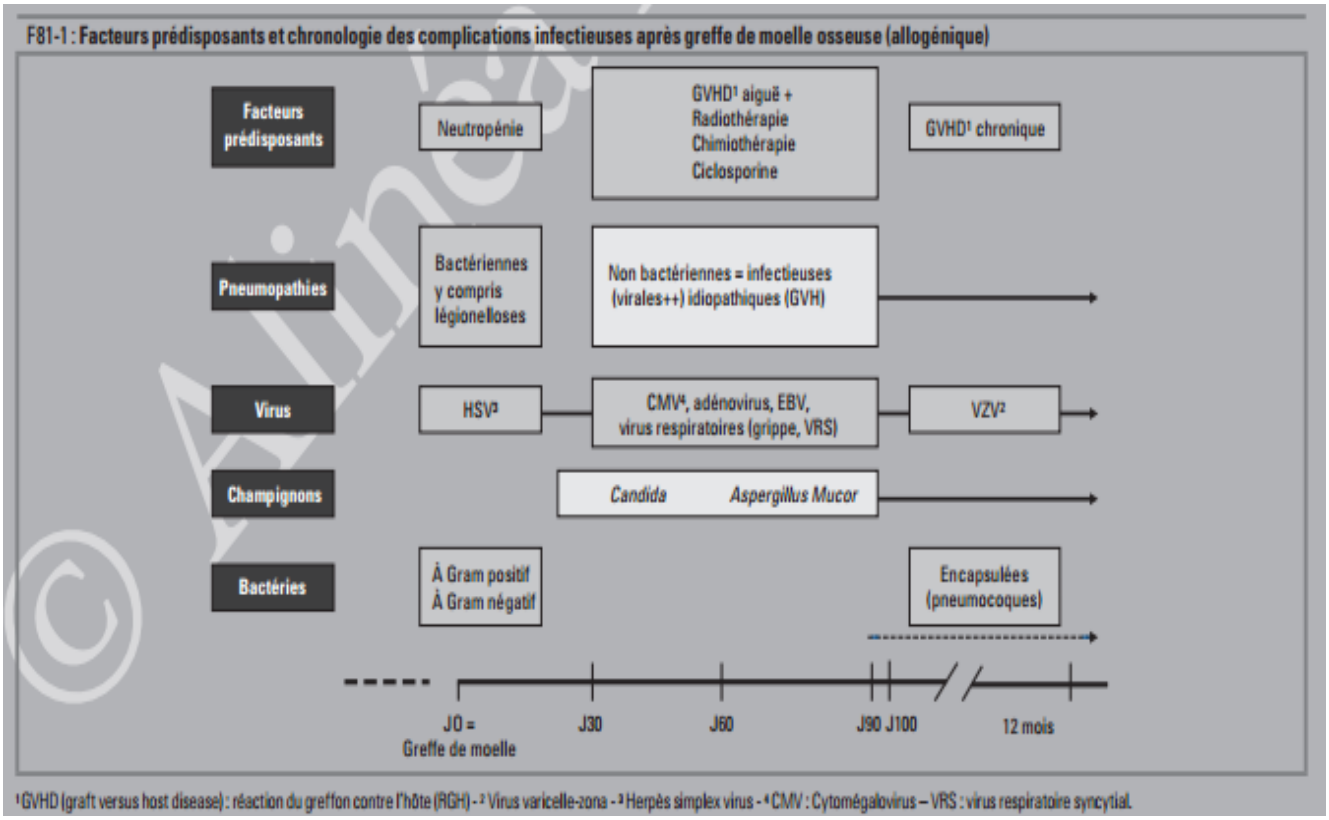


Figure 1 - Facteurs prédisposants et chronologie des complications infectieuses après greffe de moelle osseuse (allogénique) – d'après le CMIT, 2014. (22)

1.3.5.2. Digestives

Le conditionnement peut provoquer des nombreux effets indésirables digestifs comme des diarrhées, des nausées et vomissements, des mucites. Ces dernières, se caractérisent par des érosions, voire des ulcérations de la muqueuse buccale, et vont exposer le patient à un risque de dénutrition, à cause de la douleur, et de surinfection à Candida notamment. La prise en charge de ces mucites consiste à les prévenir et les traiter par des bains de bouche associant bicarbonate et antifongique. (11, 23)

1.3.5.3. Immunologiques

a) Rejet de greffe

Le rejet dans les greffes allogéniques de moelle osseuse, représente moins de cinq pourcent des conflits immunologiques (23).

Le rejet concerne essentiellement les transplantations d'organes solides. Nous ne traiterons donc pas les rejets ici.

b) La GvHD

Dans certains cas de greffe de moelle osseuse, lorsque les cellules T normales du donneur peuvent être transférées au receveur, il y a alors transplantation de cellules immunitaires compétentes du donneur chez le receveur, et cela peut aboutir au phénomène de GvHD.

Les cellules T vont reconnaitre comme étrangères les molécules du CMH et/ou les antigènes mineurs d'histocomptabilité du receveur et vont donc réagir contre le receveur et provoquer une GVHD.

Il existe deux formes cliniques et physiopathologiques : la forme aiguë survenant classiquement dans les 3 mois qui suivent la greffe (elle peut être retardée pour ce qui concerne les conditionnements atténués) et la forme chronique au-delà du 3ème mois.

La GVHD aiguë peut se manifester par une atteinte cutanée associée ou non à une atteinte digestive, avec vomissements, diarrhée glairo-sanglante, et/ou plus rarement hépatique avec une cholestase ictérique. (10)

La GVHD aiguë est classée du stade I à IV, selon la sévérité de l'atteinte cutanée, hépatique, digestive et de l'état général (Tableau 1).

Stage	Skin	Liver (bilirubin)	GI tract (stool output/day)
0	No GVHD rash	< 2 mg/dl	Adult: < 500 ml/day Child: < 10 ml kg/day
1	Maculopapular rash < 25% BSA	2–3 mg/dl	Adult: 500–999 ml/day Child: 10–19.9 ml/kg/day or persistent nausea, vomiting, or anorexia, with a positive upper GI biopsy
2	Maculopapular rash 25–50% BSA	3.1–6 mg/dl	Adult: 1000–1500 ml/day Child: 20–30 ml/kg/day
3	Maculopapular rash > 50% BSA	6.1–15 mg/dl	Adult: >1500 ml/day Child: > 30 ml/kg/day
4	Generalized erythroderma with bullous formation	> 15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus

BSA = body surface area, GI = gastrointestinal, GVHD = graft versus host disease.

Tableau 1- Grades et marqueurs de sévérités de la GVHD aiguë – d'après Choi SW, et al. Immunol Allergy Clin North Am, 2010 (24).

Elle se développe chez 30 à 60 pourcents des allogreffes avec un taux de mortalité proche de 50 pourcents des sujets atteints en cas d'atteinte sévère.

Plusieurs études de cohorte de patients greffés ont montré que le risque de développer une GVH aiguë est accru en cas de receveur âgé de plus de 45 ans, de donneur non apparenté, de CSP, d'incompatibilité de sexe, de sérologie à cytomégalovirus (CMV) positive chez le receveur avant la greffe, favorisant les réactivations CMV elles-mêmes source d'activation de GVHD aiguë .

La GVHD chronique peut survenir à la suite d'un épisode aiguë ou bien de novo chez 30 à 65 pourcents survivants après J100. Les facteurs de risque de son développement sont :

- Une GVHD aiguë préalable
- Utilisation d'un donneur non apparenté

- Utilisation de CSP (cellules de sang placentaire)

Les manifestations cliniques de la GVHD chronique sont très polymorphes et sont semblables à certaines maladies auto-immunes. On peut avoir les symptômes suivants : lésions cutanées à type de pigmentation/dépigmentation et sclérodermie, hépatite cholestatique, tableau de malabsorption, syndrome sec cutanéo-muqueux…..(10)

Les trois éléments qui vont permettre de diminuer le risque d'apparition d'une GVHD sont : un appariement soigneux du donneur et du receveur (cf. 1.4.4.), l'élimination de toutes les cellules T du greffon et le traitement immunosuppresseur (cf. 1.5.1.) (25).

1.3.5.4. Autres

On peut également être confronté à des complications de types, défaillances viscérales, pneumopathie interstitielle, toxicité hépatique ou encore insuffisance cardiaque ou cystite hémorragique. Ces deux derniers sont souvent dus à l'utilisation du cyclophosphamide (23).

1.4. Mécanismes immunopathologiques

1.4.1. Effecteurs impliqués dans la réaction du greffon contre l'hôte

1.4.1.1. Relation cellule présentatrice de l'antigène (CPA) / Lymphocyte T

La réaction du greffon contre l'hôte met en jeu divers mécanismes immunologiques. Habituellement, on représente cette réaction en trois phases principales : l'activation des cellules présentatrices de l'antigène de l'hôte (CPA), puis, l'activation, la prolifération, la différenciation et la migration des cellules T du donneur, et enfin, la destruction des tissus cibles de l'hôte (25).

Les cellules présentatrices de l'antigène représentent une famille de cellules très importantes, qui regroupent les cellules dendritiques, les macrophages ou encore les lymphocytes B (26). Elles ont un rôle central dans la réaction du greffon. Elles peuvent être activées par des cytokines (médiateurs chimiques) comme le TNF-α par exemple ou encore par des éléments étrangers comme les lipopolysaccharides (LPS) (motifs à la surface cellulaire de certaines bactéries) (26). A la suite de cette activation, elles ont la capacité d'apprêter un peptide antigénique, marqueur de l'élément reconnu par la CPA, afin d'activer entre autre les lymphocytes T (cas des cellules professionnelles comme les cellules dendritiques (26)) et donc, l'immunité adaptative. Cette immunité permet de lutter plus spécifiquement et plus efficacement contre les éléments étrangers à l'hôte.

L'apprêtement est possible grâce à une famille de molécules nommée HLA chez l'homme, ou plus globalement, complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

A noter, que lors de l'interaction entre le LT et la CPA, le LT reconnait le complexe HLA/peptide antigénique (26).

1.4.1.2. Le CMH

Ce que l'on appelle CMH est en fait un ensemble de gènes codant pour la synthèse d'antigènes. Ces antigènes sont des glycoprotéines situées à la surface des cellules et constituent le premier et le plus important système de compatibilité tissulaire que l'on observe, entre donneur et receveur, lors de transplantations d'organes et de greffes de CSH (27).

Le CMH ou système HLA, comporte un ensemble de gènes polymorphe, ce qui signifie qu'il existe une grande variabilité d'allèles (versions différentes d'un même gène) codant pour les molécules HLA et donc une grande variabilité dans ces molécules également (27). Ceci est à l'origine, en parti, des problèmes de compatibilité tissulaire que l'on peut observer entre donneur et receveur lors de la greffe de CSH.

Les gènes du CMH sont localisés sur le bras court du chromosome six. Il existe trois régions principales contenant des gènes codant les molécules HLA : la région HLA-I, HLA-II et HLA-III. Ce sont les régions I et II qui codent les molécules HLA intervenant dans la présentation du peptide antigénique, nous ne parlerons pas de la région III. La région HLA-I contient les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C et la région HLA-II contient les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.

HLA-I est constituée d'une chaîne lourde α, polymorphe, associée de manière non covalente à la protéine ß-2-microglobuline, monomorphe. Cette chaîne α est constituée de trois domaines extracellulaires α1, α2 et α3. A noter que la ß-2-microglobuline est nécessaire à l'expression de toutes les molécules de classe I à la surface cellulaire.

Plus précisément on a dans cette structure :

- Le domaine de liaison au peptide antigénique formé des chaînes α1 et 2 qui forment ainsi une sorte de sillon où va se loger le peptide.

- Le domaine α3 qui va intéragir avec un récepteur présent sur les cellules T cytotoxiques : le CD8 (T CD8).
- Une région transmembranaire.
- Une queue cytoplasmique.

HLA-II est composée de chaînes polypetidiques : une chaine lourde α et une chaine légère ß, associées de manière non covalente, qui cette fois ci sont toutes deux codées par les gènes du CMH.

La chaîne α présente deux domaines, α1 et α2. De même pour la chaîne ß avec ß1 et ß2.

Les parties caractéristiques du CMH-II sont :

- Les domaines α1 et ß1 forment un sillon dans lequel va se loger le peptide antigénique.
- La région formée par les domaines α2 et ß2 fixe le CD4, qui est lui aussi un récepteur des cellules T (T CD4). Ces deux domaines possèdent une structure semblable au domaine α3 du CMH-I et à la ß2-microglobuline. De plus, ils ont un rôle de maintien de la conformation de la molécule.

(27,28)

1.4.1.3. Les antigènes mineurs d'histocompatibilité

Les antigènes mineurs sont des antigènes protéiques présentés sous forme de peptides par les molécules du CMH. Leur structure moléculaire est différente de celle du CMH et ils induisent une réponse immunitaire à médiation cellulaire mais peu ou pas de réponse humorale (anticorps) détectable in vitro, contrairement au CMH.

On sait, notamment, que l'antigène mineur H-Y a un rôle délétère surtout en greffe de moelle osseuse. (29)

1.4.1.4. Les cellules T cytotoxiques

Les cellules T cytotoxiques sont l'acteur majeur de la GVHD aiguë. Ce sont des cellules dont le rôle est la lyse de cellules cibles, dans notre cas, des cellules de l'hôte reconnu comme étrangères. La lyse peut se faire par divers moyens, principalement par la voie Fas/Fas ligand ou par la voie perforine/granzyme. (30)

1.4.2. La GVHD aiguë

1.4.2.1. Phase I

Cette première phase correspond à l'activation des cellules présentatrices de l'antigène, à la fois par la maladie préexistante et par le conditionnement pré-greffe. En effet, la chimiothérapie va provoquer des dommages tissulaires, ce qui va induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, tels que le TNF-alpha ou encore l'interleukine 1 (IL-1), et de chémokines. L'élévation du récepteur du TNF-alpha, qui constitue un marqueur, une semaine après la greffe est fortement corrélée avec le développement tardif d'une GVHD.

De plus, l'activation de ces CPA est renforcée par la translocation de microbiotes commensaux présents sur la peau et sur les muqueuses du tractus gastro-intestinal, favorisée par les lésions et perturbations de ces barrières naturelles.

Ces éléments vont contribuer à activer continuellement les cellules du système immunitaire inné, créant et maintenant un milieu inflammatoire qui activera ensuite l'immunité adaptative délétère.

Cette immunité adaptative est initiée par l'interaction entre les CPA activées de l'hôte et les cellules T de l'hôte, et le premier site d'interaction est probablement le tissu lymphoïde secondaire du tractus gastro-intestinal.

Une des actions en amont, qui va permettre de diminuer les effets délétères de cette phase, est la diminution de l'intensité du conditionnement. (30)

1.4.2.2. Phase II

L'activation des populations cellulaires T du donneur précédemment initiée, il y a durant cette phase, une amplification de l'activation, une prolifération, une différenciation et une maturation de ces cellules.

Le récepteur TCR des LT reconnait les alloantigènes des CPA du donneur et de l'hôte dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques….). La reconnaissance induit un signal qui va provoquer un changement de conformation des molécules permettant l'adhésion entre les CPA et les LT. Ceci va se traduire par une augmentation de l'affinité de liaison avec la CPA. De plus, l'interaction entre les molécules de co-stimulation exprimées à la surface des LT et leur ligand sur les CPA, va favoriser l'activation complète des LT.

Il est connu, que les récepteurs de la famille B7 (notamment CD 80/86), ainsi que ceux de la famille TNF jouent un rôle important dans la GVHD.

A la suite de ces activations, de nombreuses cytokines sont sécrétées et permettent de classer les LT en 3 sous populations : les Thelper 1 ou Th1 (IFN-γ, IL-2 et TNF- α), les Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) et les Th17.

On sait que les cytokines de la population Th1 induisent efficacement la GVHD, cependant la balance cytokinique Th1/Th2 est importante dans l'immunopathogénie de la GVHD mais ce phénomène n'est pas encore bien compris. (30)

1.4.2.3. Phase III

La phase III implique principalement les cellules T cytotoxiques et des médiateurs de l'inflammation que sont les cytokines. Les deux mécanismes de lyse des cellules cibles semblent être différents suivant l'organe touché. En effet, il semble que la voie Fas/Fas ligand soit prépondérante dans la GVHD hépatique alors que la voie perforine/granzyme est dominante au niveau de la peau et du tractus gastro-intestinal.

Les dommages tissulaires résultent également de la sécrétion de cytokines, comme le TNF-α ou l'IL-1. Le TNF-α est produit par les cellules de l'hôte et du donneur et est un composant important de la physiopathologie de la GVHD aiguë. En effet, il peut participer à l'activation des CPA et augmenter la présentation des alloantigènes, recruter des cellules effectrices afin de cibler les organes grâce à l'induction de chémokines inflammatoires, et causer directement des dommages tissulaires comme dans la phase III, via des phénomènes d'apoptose et de nécrose.

La sécrétion de l'IL-1 apparaît prédominante dans la rate et la peau, c'est ce que révèlent certaines expériences. Elle est également impliquée dans la génèse de la GVHD aiguë. (30)

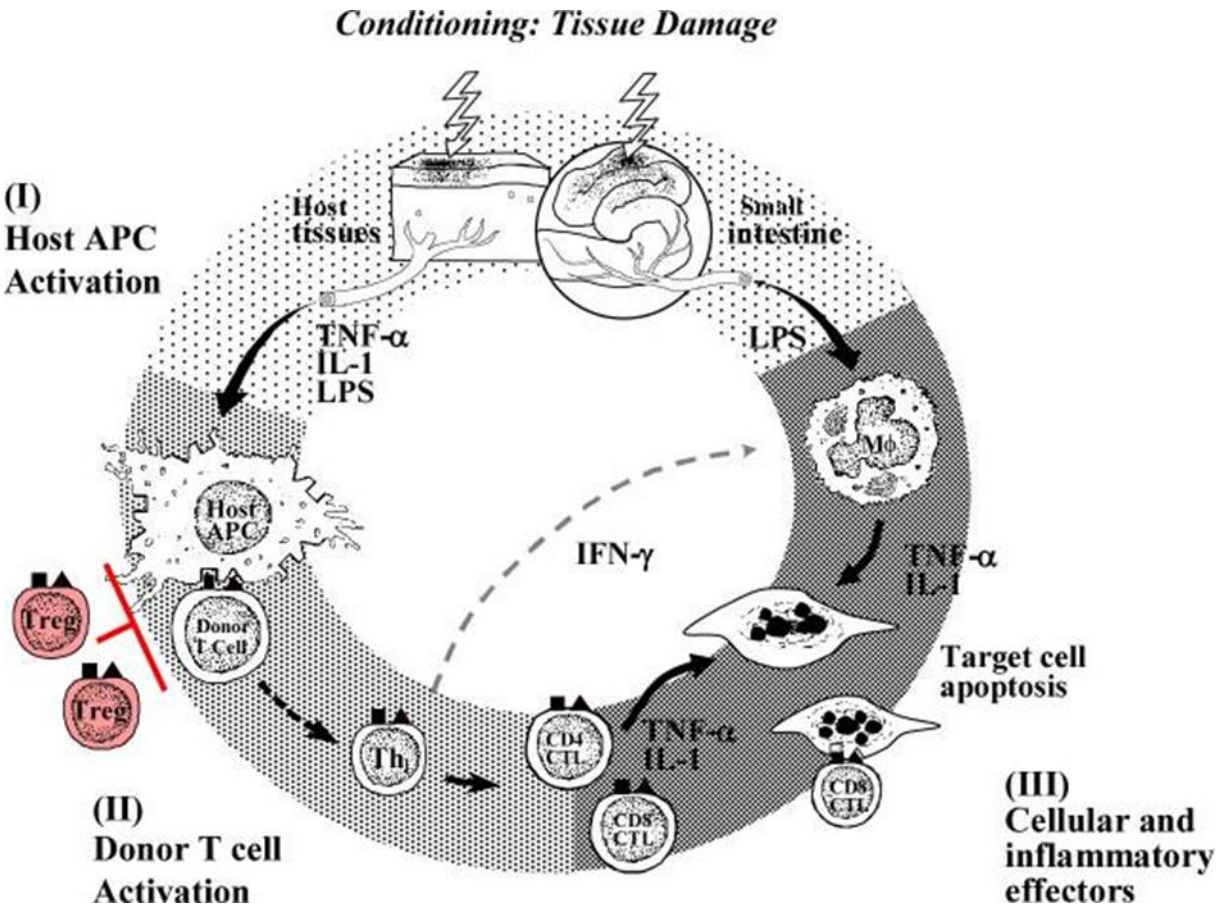


Figure 2- Physiopathologie de la GVHD - d'après Ferrara JL, et al. Lancet, 2009. (31)

1.4.3. La GvHD chronique

Bien que les causes exactes de la GvHD chronique restent encore inconnues, des taux élevés d'anticorps seraient impliqués dans le mécanisme immunopathologiques. Selon, Balzar B. et al., lors d'une étude, des patients atteints de GvHD avaient des taux élevés de facteurs solubles d'activation des cellules B et des anticorps anti-ADN double brin. Ceci, associé à un taux élevé de cellules B pré-germinal circulantes, ainsi que de plasmoblastes post-germinal. Ces facteurs, parmi d'autres, témoigne de l'implication des cellules B dans le processus de mise en place de la GvHD chronique. (32)

1.4.4. Appariement HLA optimal : une nécessité

Comme nous l'avons vu précédemment, la phase II de la GvHD est caractérisée par la reconnaissance des alloantigènes sur les CPA de l'hôte par les LT du donneur. Afin de minimiser ce phénomène, il est indispensable de s'assurer de la plus grande compatibilité tissulaire possible entre le donneur et le receveur : ceci grâce à l'appariement du système HLA.

Pour une greffe allogénique, le respect de la compatiblité dans le système HLA est très important. Il faut qu'il y ait une compatibilité minimale de 8/8 allèles HLA, les allèles A, B et C de la classe I et l'allèle DRB1 de la classe II (33). Plusieurs études ont montré que cet appariement est associé à un taux de survie élevé (34) et qu'il ne serait pas nécessaire de prendre en compte l'allèle HLA-DQB1 pour un bon appariement. Il faut savoir que 2 « mismatchs » (non appariements) ou plus, sur les allèles A, B, C et DRB1 sont associés à une diminution de la survie post-transplantation (33). La compatibilité du groupe n'est, en revanche, pas nécessaire car la majorité des érythrocytes du donneur peut être enlevée de la greffe et la cellule souche n'exprime pas le système ABO (35).

Il existe différentes méthodes pour permettre d'évaluer la compatibilité de ces allèles, regroupées sous le terme de : typage HLA.

La technique la plus simple est le typage sérologique qui emploie la technique de microlymphocytotoxicité de lymphocytes du sang incubés avec des alloantisérums.

Mais seules des techniques moléculaires de typage génomique comme la PCR, techniques dites de haute résolution, permettent de réaliser les typages HLA indispensables dans les cadres des allogreffes de CSH non apparentées (27).

1.5.Thérapeutique standard post-greffe de CSH

1.5.1. Le traitement immunosuppresseur en préventif/curatif de la GvHD

Dans le cadre de l'allogreffe de CSH, le traitement immunosuppresseur permet de prévenir le phénomène de GVHD (le rejet étant exceptionnel), et de le traiter, le cas échéant.

Il existe plusieurs classes médicamenteuses d'immunosuppresseurs que sont, principalement, les corticoïdes, les anticalcineurines, les antimétabolites, les inhibiteurs des mTOR et les anticorps lymphocytaires (36).

Les corticoïdes ne seront utilisés que dans le cadre curatif d'une GVHD aiguë et/ou chronique.

Les classes d'immunosuppresseurs les plus utilisées en préventif sont les anticalcineurines et les antimétabolites, avec respectivement la ciclosporine et le mycophénolate ou le méthotrexate.

1.5.1.1. Indications et modes d'action

a) Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés depuis les années 60 mais leur mécanisme immunosuppressif n'a été précisé que très récemment. Ce mécanisme est multiple ; les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des IL2 et 6 par les macrophages, diminuant ainsi la présentation des antigènes du greffon aux lymphocytes T du receveur. Ils inhibent également en partie le premier signal en empêchant la translocation nucléaire d'un facteur nécessaire à la dé-répression des gènes de synthèse de l'IL2 : ces gènes sont donc en partie réprimés. A doses élevées, ils diminuent la production des lymphocytes T helper et celle d'anticorps à partir de lymphocytes B.

A ceci, s'ajoute leur action anti-inflammatoire puissante mais non spécifique. En effet, ils diminuent le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, et l'activité phagocytaire des macrophages. (36) (cf. figure 3)

b) Les anticalcineurines

Les anticalcineurines regroupent deux molécules : la ciclosporine (Neoral®) et le tacrolimus (Prograf®). La ciclosporine est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement préventif et curatif de la GVHD (37).

Le tacrolimus peut être utilisé en préventif ou en curatif de la GVHD (38). Au CHU de Grenoble, il peut être utilisé surtout en supplément des corticostéroïdes pour le traitement curatif de la GVHD aiguë et/ou chronique.

Les modes d'action de la ciclosporine et du tacrolimus sont très proches l'un de l'autre, mais les deux molécules n'inhibent pas le même récepteur intracytoplasmique.

La ciclosporine, introduite en 1984, a été le premier immunosuppresseur efficace. Elle est extraite d'un champignon, le *Tolypocladium inflatum*, et elle agit en inhibant le premier signal d'activation des lymphocytes T. Son action passe par une inhibition de la calcineurine, ce qui provoque une diminution de la production d'IL2 et de ce fait, bloque les lymphocytes quiescents en phase G0 du cycle cellulaire.

Plus précisément, la ciclosporine a la capacité de se fixer spécifiquement à un récepteur intracytoplasmique, de la famille des immunophilines : la Cyclophiline. Les immunophilines sont impliquées dans les voies de transduction des signaux d'activation des lymphocytes T, qui font intervenir la calcineurine : la fixation de la ciclosporine à l'immunophiline forme un complexe inhibant la calcineurine, inhibant par là même la transcription des gènes codant diverses cytokines, dont l'IL2 (cf. figure 3). Cependant, la

ciclosporine, tout comme le tacrolimus, ont peu d'effet, une fois la production d'IL-2 débutée et la réaction immunitaire en cours. (36,39)

c) Les antimétabolites

Les antimétabolites sont aussi très utilisés en post-greffe, et notamment après les greffes de cellules souches hématopoïétiques. Il existe principalement deux molécules pouvant être utilisées dans la prévention de la GVHD. Le méthotrexate qui a démontré son intérêt en association avec la ciclosporine, et cette association se révèle plus efficace que lors de l'utilisation d'un seul agent immunosuppresseur (40). Ceci fait de cette association la plus couramment utilisée dans cette indication (41). Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, il agit en inhibant la dihydrofolate réductase et empêche ainsi la formation de folates réduits utilisés ensuite pour la synthèse de l'ADN (cf. figure 3).

Puis il y a le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou encore l'acide mycophénolique (MPA) (Myfortic®) (ce sont deux sels de la même molécule).

Le mycophénolate est un inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase. Ceci va provoquer une inhibition réversible de la formation du GMP (Guanosine monophosphate) et, au final, une inhibition de la synthèse d'ADN (cf. figure 3).

L'efficacité du mycophénolate mofétil repose principalement sur une action antiprolifération des lymphocytes T et B (36, 39).

L'utilisation du méthotrexate ou du mycophénolate dépend en pratique du caractère myéloablatif ou non du conditionnement (37).

d) Les inhibiteurs de mTOR

Ils sont représentés par le sirolimus et l'évérolimus et forment un complexe avec la protéine cytoplasmique FKBP qui se fixe à la mTOR. Cela permet le blocage de la transduction intracellulaire du signal après fixation d'IL2 sur son récepteur, ainsi la prolifération des lymphocytes en cellules effectrices est inhibée (42) (cf. figure 3). Au CHU de Grenoble, l'évérolimus (Certican®) peut être utilisé au même titre que le tacrolimus, dans le cadre du traitement curatif de la GVHD.

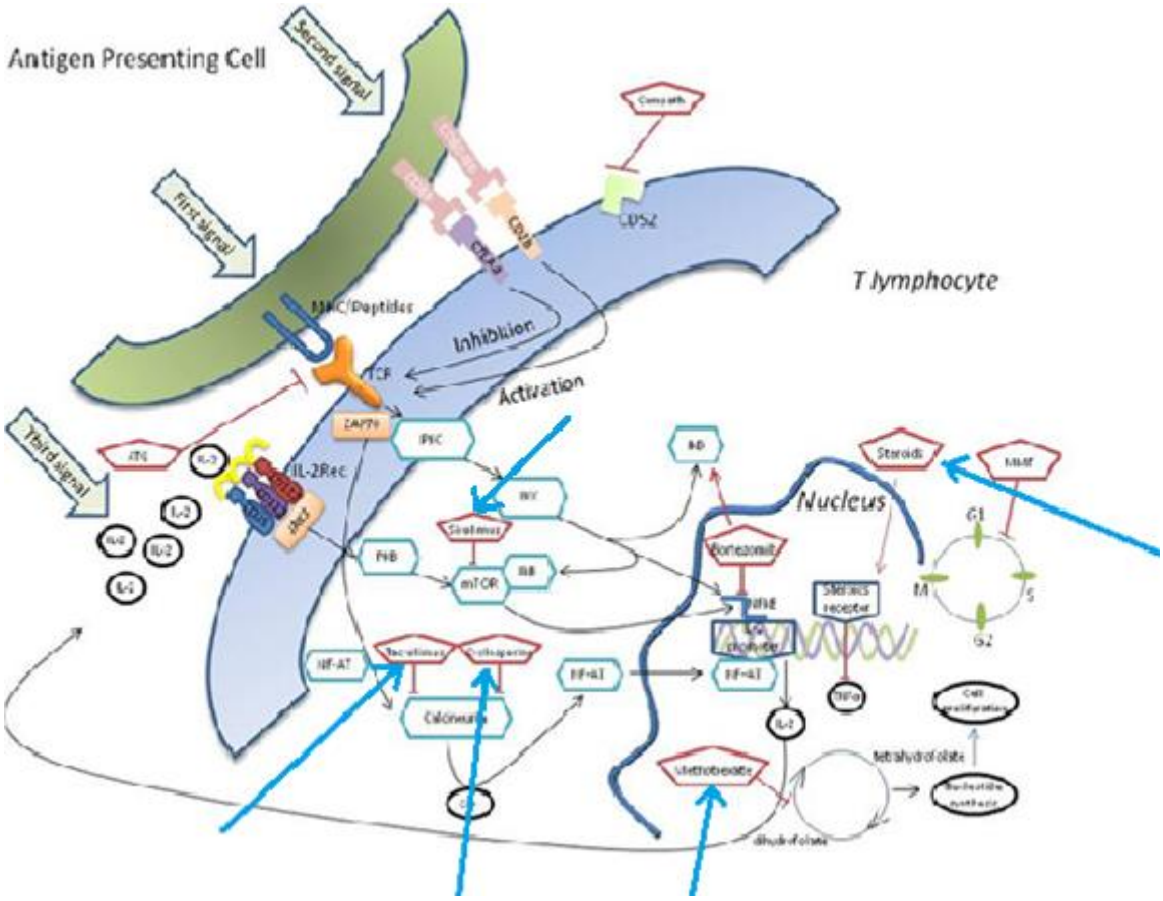


Figure 3 – Mécanismes d'actions des différentes molécules immunosuppressives - d'après Ram R, et Storb R. Leuk Lymphoma, 2013 (43).

1.5.1.2. Posologies

a) Corticoïdes

Ils constituent le traitement de première intention de la GvHD aiguë et chronique à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour dans un premier temps puis diminuée progressivement lorsque les symptômes cliniques ont disparu (37).

b) Ciclosporine

Il existe deux types de protocoles concernant la ciclosporine :

- ⇨ En cas de conditionnement myéloablatif : on introduit la ciclosporine par voie intraveineuse (IV), à 3 mg/kg/j à J-3 de la greffe, que l'on associe au méthotrexate (MTX), à 15mg/m² à J1 puis 10mg/m² à J3, J6 et J11 de la greffe. La ciclosporine est administrée per os dès que possible (dès la fin des épisodes de mucite).
- ⇨ En cas de conditionnement non myéloablatif : on introduit l'association ciclosporine per os à 2.25 mg/kg x 2/j et l'acide mycophénolique (MPA), à 720 mg x 3/j débutées respectivement à J-3 et J-1 de la greffe.

La ciclosporine est administrée pendant au moins 6 mois, à raison de 6 à 15 mg/kg/j répartis en 2 prises et le MPA sera diminué à partir de J28 dans le cas d'un greffe génoidentique ou à partir de J56 dans le cas d'une greffe phénoidentique. Quoi qu'il en soit, l'immunosuppression est adaptée aux taux plasmatiques résiduels et à la présence éventuelle d'une GVHD ou d'une rechute. (37, 40)

c) Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est administré à la dose usuelle d'entretien de 2 à 3 g/j répartis en 3 prises (36).

La durée du traitement sera adaptée en fonction de la balance bénéfice/risques.

d) Méthotrexate (MTX)

Le méthotrexate est usuellement utilisé à la posologie de 15 mg/m² à J1 après la greffe puis à 10mg/m² aux J3 et J6, en association avec la ciclosporine (37).

e) Tacrolimus/Evérolimus

Utilisés au CHU de Grenoble en cas d'apparition d'une GVHD, les posologies de ces deux molécules seront adaptées après dosage des taux résiduels plasmatiques et évaluation de la réponse clinique.

1.5.1.3. Effets indésirables

a) Infections opportunistes

Le traitement immunosuppresseur est indispensable pour empêcher le rejet de greffe et pour le traitement, préventif puis éventuellement curatif, de la GVHD. Cependant, l'immunosuppression occasionnée, augmente fortement le risque d'apparition d'infections opportunistes. Ce risque s'ajoute, à celui déjà présent, dû au greffon qui ne présente pas d'emblée la capacité à fournir un système immunitaire complètement mature. Ces deux

facteurs font que l'utilisation d'anti infectieux devient essentielle pour éviter la survenue d'infections opportunistes.

b) Cancers

On sait que l'administration prolongée d'immunosuppresseurs par voie systémique, provoque un accroissement significatif de la fréquence de certains cancers et leucémies. En particulier, il s'agit de cancers de la peau (sarcomes de kaposi..), de lymphomes…. Ceci est valable potentiellement pour tous les immunosuppresseurs. Les mécanismes à l'origine de ces cancers restent mal compris. La dépression des fonctions des cellules T ainsi que l'inhibition de la fonction NK peuvent être incriminées. Dans le cas particulier de la ciclosporine,
l'*Epstein barr virus* (EBV) pourrait être l'agent causal des lymphomes digestifs, car la présence du génome de l'EBV a été mise en évidence dans certaines tumeurs. (39)

c) Autres effets indésirables

Outre l'augmentation des risques infectieux et de cancers, communs à tous les immunosuppresseurs, il existe des effets indésirables plus spécifiques à certaines classes d'immunosuppresseurs (cf. tableau 2) et même à certaines molécules (cf. tableau 3).

Classe d'immunosuppresseur	Effets de classe
Corticoïdes	Ostéoporose, hyperglycémie, hypertension artérielle, atrophie surrénalienne, diabète type 2, prise de poids, dépression….
Anticalcineurines	Néphrotoxicité, hépatotoxicité, hypertension, troubles neurologiques avec tremblements, hyperkaliémie, troubles gastro-intestinaux, photosensibilisation
Antimétabolites	Myélotoxicité dose-dépendante, leucopénie, anémie, thrombopénie
Inhibiteurs mTOR	Troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie), myélotoxicité plus ou moins importante selon la molécule.

Tableau 2 – Effets indésirables de classe des immunosuppresseurs cités (44).

Les listes d'effets indésirables rendent compte de ceux fréquemment rencontrés et ne sont en aucun cas exhaustifs.

Molécules immunosuppressives	Effets indésirables propres
Ciclosporine	Hypertrophie gingivale, hyperuricémie, crise de goutte, hyperkaliémie, hirsutisme, hypertrichose.
Tacrolimus	Effet diabétogène avec hyperglycémie et diabète.

Mycophénolate	Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, nausées. Troubles généraux : fièvre, céphalée, asthénie.
Méthotrexate	Néphrotoxique, hépatotoxicité, toxicité pulmonaire, photosensibilisation, mucites/stomatites
Evérolimus	Troubles de la coagulation, hypertension artérielle, leucopénie, anémie, thrombopénie, syndrome hémolytique et urémique, accident thromboembolique veineux.

Tableau 3 - Effets indésirables spécifiques des immunosuppresseurs cités (42,44).

1.5.1.4. Prise en charge des effets indésirables

La prévention des infections se fait grâce à l'utilisation d'antibiotiques, d'antiviraux et d'antiparasitaires. Nous détaillerons cette prévention dans la partie 4.2.

Les effets indésirables vus au-dessus peuvent être anticipés ou prévenus, grâce à la surveillance rapprochée de certaines valeurs biologiques et à la mise en place de traitements adjuvants (cf. tableau 4).

Effets indésirables	Surveillance et prise en charge
Néphrotoxicité	
✓ *Ciclosporine* -Insuffisance rénale aiguë réversible, dose-dépendante	- Dosage préalable de la créatininémie -Adaptation posologique / contrôle de la

-Nephrotoxicité chronique / hypomagnésémie par néphrotoxicité ✓ *Méthotrexate* -Précipitation intra-tubulaire à fortes doses	magnésémie toutes les semaines => apport magnésium -Surveillance fonction rénale avant et pendant traitement, surveillance diurèse. => Hyperhydratation, perfusion de soluté bicarbonaté, sauvetage métabolique par l'acide folinique.
Hématotoxicité	
✓ *Mycophénolate ;*, *Méthotrexate* -Anémie mégaloblastique, leucopénie, thombopénie… ✓ *Evérolimus* -Leucoépnie, anémie, thrombopénie	Surveillance de la numération formule sanguine (NFS), réduction de la posologie, voire arrêt du traitement
Hépatotoxicité	
✓ *Ciclosporine* Hépatites cholestatiques ✓ *Méthotrexate* Elévation des enzymes hépatiques selon la dose cumulée	Surveillance fonction hépatique, arrêt si transaminases supérieures à 3 fois la normale.
Toxicité pulmonaire	

✓ *Méthotrexate* -Toux sèche, dyspnée, risque de pneumopathie interstitielle aiguë	-Radiographie thoracique
Troubles digestifs	
✓ *Mycophénolate ;* *Méthotrexate* -Nausées, vomissements, douleurs abdominales…	- Possible réduction de posologie
Troubles métaboliques	
✓ *Ciclosporine* -Hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypermagnésémie ✓ *Evérolimus* -Hypercholestérolémie -Hypertriglycéridémie	-Eviter apports supplémentaires en potassium (y compris alimentaires) et les diurétiques d'épargne potassique -Surveiller le bilan lipidique. => Si besoin, régime, exercice physique, hypolipémiants.
Autres troubles	
✓ *Ciclosporine* -Troubles neurologiques (tremblements extrémités des	

membres…) -Hypertrophie gingivale ✓ *Ciclosporine ;* *Evérolimus* -Hypertension artérielle ✓ *Ciclosporine ;* *Méthotrexate* -Photosensibilisation ✓ *Mycophénolate* -Syndrome pseudo-grippal	-Hygiène buccale -Surveillance de la pression artérielle => Antihypertenseur si nécessaire : on préférera un inhibiteur calcique Utilisation écran total -Antalgique et antipyrétique, on préférera le paracétamol (Doliprane®)

Tableau 4 - Prévention et surveillance des effets indésirables des immunosuppresseurs cités (42,44).

L'association ciclosporine, mycophénolate est intéressante du point de vue toxicité : en effet, le mycophénolate n'a pas d'effets néphrotoxique ce qui évite d'aggraver cet effet déjà entraîné par l'utilisation de la ciclosporine. Une association ciclosporine et tacrolimus majorerait la néphrotoxicité.

1.5.1.5. Interactions médicamenteuses

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs nous allons détailler les principales (cf. tableau 5).

Molécules	Interactions médicamenteuses principales CI = Contre-indications AD = Associations déconseillées
Ciclosporine Tacrolimus Evérolimus	Inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations sanguines Millepertuis (CI)… Inhibiteurs enzymatiques : augmentation des concentrations sanguines Stiripentol (CI), Jus de pamplemousse (AD), Macrolides (AD), Azolés (AD), Nelfinavir/ritonavir (AD)…
Ciclosporine (spécifiques)	Aliskirène (CI) : augmentation des concentrations sanguines d'aliskirène et majoration de ses effets indésirables Rosuvastatine (CI) : Diminution du métabolisme de la rosuvastatine et donc majoration rhabdomyolyse ou néphrotoxicité Bosentan (CI) : Diminution importante des concentrations sanguines de ciclosporine et augmentation des concentrations de bosentan. Sels de potasssium (AD): hyperkaliémie Diurétiques hyperkaliémiants (AD) : hyperkaliémie Nifédipine (AD) : risque augmenté de gingivopathie Orlistat (AD) : diminution de l'absorption intestinale de la ciclosporine.
Mycophénolate	Aciclovir : Augmentation des concentrations plasmatiques d'aciclovir IPP : Diminution de l'exposition à l'acide mycophénolique (MPA)

	Cholestyramine : Efficacité du mycophénolate pourrait être diminuée Médicaments interférant avec le cycle entérohépatique Rifampicine : Diminution de l'exposition au MPA Vaccins vivants
Méthotrexate	Acide acétylsalicylique (CI) : Majoration de la toxicité du MTX Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) : Idem -Phénylbutazone (CI) -Autres (AD) Probénécide (CI) : Augmentation de la toxicité du MTX Triméthprime (CI) : Idem Ciprofloxacine (AD) : Idem Pénicillines (AD) : Idem

Tableau 5 - Interactions médicamenteuses des immunosuppresseurs cités (44, 45).

1.5.1.6. Modalités de prise des immunosuppresseurs par voie orale

a) Ciclosporine

- Les capsules devront être avalées entières.
- La forme solution buvable doit être diluée dans une boisson froide (lait, jus de fruit, boisson chocolatée) juste avant administration puis agitée et absorbée immédiatement après.

La pipette devra être essuyée avec un mouchoir en papier propre puis remise dans son étui. Ne pas la rincer.

- Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas. (44)

b) Tacrolimus

- Ce médicament a une résorption digestive faible qui est diminuée si le repas est riche en graisse. Par conséquent il doit être pris en dehors des repas, au moins une heure avant et deux à trois heures après. (44)

c) Mycophénolate mofétil/MPA

- Il ne faut pas écraser les comprimés, ni ouvrir les gélules. La poudre contenue dans les gélules ne devra pas être inhalée, ni entrer en contact avec la peau et les muqueuses.

S'il y avait contact accidentel, bien laver à l'eau et au savon, rincer les yeux abondamment. (44)

d) Evérolimus

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, mais il est important ensuite, de toujours respecter le même moment de prise par rapport au repas.
- Il est administré en deux prises par jour, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémuslion. (46)

1.5.1.7. Surveillance de l'efficacité et de la tolérance

La Ciclosporine et le Tacrolimus sont deux immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite et leur dosage sanguin est indispensable afin d'éviter d'éventuels sous ou sur-dosages. De plus, il existe une relation entre concentration sanguine et néphrotoxicité.
La surveillance clinique et biologique du patient va être bihebdomadaire pendant l'hospitalisation puis hebdomadaire pendant 6 mois minimum, à chaque consultation médicale en hôpital de jour (HDJ).
Par la suite, on adapte les doses en fonction des dosages sanguins, de la tolérance clinique et biologique et on diminuera progressivement la posologie s'il n'y a pas de signes de GVHD après plusieurs mois. La durée du traitement variera de trois mois à un an, voire plus, si une GVHD chronique s'installe.
Prenons l'exemple de la ciclosporine : Les doses sont adaptées en fonction des ciclosporinémies résiduelles et deux heures après la prise des médicaments. En résiduel, on évalue la toxicité de la molécule et deux heures après la prise de médicaments, on dose l'efficacité.
Ce dosage est primordial pour éviter d'éventuels accidents hépatiques et rénaux, que de fortes concentrations sanguines peuvent provoquer. (36, 39, 44)

Le taux résiduel de ciclosporine, entre 1 et 6 mois après la greffe, doit se situer entre 100 et 200 ng/ml. Si elle est plus élevée, la concentration est toxique. C'est la valeur haute qui nous intéresse lors d'un dosage résiduel. Puisque la valeur basse n'a pas vraiment de signification étant donnée la variabilité interindividuelle d'élimination entre les individus. En effet, si la valeur mesurée est en dessous du seuil bas, cela ne veut pas forcément dire que la concentration efficace n'est pas atteinte lors du traitement (47). C'est la mesure du pic, autrement dit, celle que l'on fait deux heures après la prise du médicament, qui va nous informer sur la concentration efficace.

Au CHU de Grenoble, on va doser les taux résiduels et on adapte la posologie si nécessaire.

1.5.1.8. Automédication

Il est très important de faire comprendre au patient que l'automédication peut parfois modifier l'efficacité ou la toxicité des traitements et que les interactions doivent être évaluées avant de débuter l'administration. D'une manière générale le patient devrait prendre l'avis d'un spécialiste de la santé, en cas de volonté d'automédication.

Prenons l'exemple de molécules fréquemment utilisées par la population en général :

- L'aspirine et l'ibuprofène sont déconseillés car majorent le risque néphrotoxique de la ciclosporine.

⇨ Seul le paracétamol peut être conseillé. Sa prise doit cependant rester ponctuelle car elle masque la fièvre lors d'une infection, et la fièvre est importante pour le diagnostic d'une infection chez un patient immunodéprimé.

- Les sirops antitussifs à base de codéine ou de dextrométorphane sont à déconseiller également, car ces molécules peuvent interagir avec certains médicaments. Il en est de même pour les antihistaminiques qui peuvent provoquer des hypertensions. (48) De plus, ces molécules vont masquer une toux qui peut être le signe d'une infection sous-jacente.

Pour tous les exemples cités au-dessus ainsi que pour bien d'autres situations, le pharmacien pourra éventuellement conseiller l'homéopathie (48).

En ce qui concerne la phytothérapie, de nombreuses plantes sont contre-indiquées avec les immunosuppresseurs et parmi les plus connues, on retrouve : le millepertuis, le pamplemousse, l'echinacée, l'ail, la réglisse ou encore le ginseng…..(49)
Ces plantes peuvent interagir avec le métabolisme des immunosuppresseurs et il y a aussi un risque infectieux différent selon la « forme » de la plante (séchée, préparation…).

Quoi qu'il en soit, on doit sensibiliser le patient à se renseigner auprès d'un médecin ou d'un pharmacien avant de s'auto-médiquer.

1.5.2. Le traitement préventif antiinfectieux

La prévention des infections post-greffe comporte de nombreux traitements et il existe des recommandations vaccinales pour les patients greffés de CSH (cf. annexe 6 (50)).

1.5.2.1. Prévention infections virales

Au CHU de Grenoble, on utilise le valaciclovir en prévention d'une primo-infection ou d'une réactivation du virus HSV et il est maintenu 1 an minimum.
Classiquement, il est décrit dans la littérature que l'utilisation importante de l'aciclovir dans la prévention de ces infections a fait diminuer de manière conséquente le risque de développer une réactivation HSV-1 ou 2 (51). C'est une molécule qui permet, après plusieurs modifications par phosphorylation, l'inhibition compétitive et sélective de l'ADN polymérase virale. Aussi, il y a incorporation d'un analogue nucléosidique qui stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, la réplication virale est alors bloquée.
Son indication principale dans ce domaine est : « …la prévention des infections à Virus *Herpes simplex* chez les sujets immunodéprimés. » (52)

Pour la prévention de l'infection à VZV, l'aciclovir est recommandé pour la première année. Cependant, le valaciclovir constitue une bonne alternative quand l'administration orale est possible (guideline…), l'aciclovir s'administrant uniquement par voie intraveineuse.

Le valaciclovir est une molécule qui est rapidement hydrolysée en aciclovir dans l'organisme. L'aciclovir et donc le valaciclovir, sont des inhibiteurs spécifiques des *Herpes virus*, avec une activité in vitro sur les virus HSV, VZV, CMV, EBV, et *Herpes virus humain 6* (HHV-6) (53).

Le valaciclovir possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) particulière :

« Prévention des infections récurrentes à virus HSV chez l'adulte et l'adolescent (>= 12 ans) chez l'adulte immunodéprimé ». (Extrait, (53))

Dans ce cas, la posologie recommandée est de 1g/j en deux prises, toujours en adaptant à la fonction rénale (53).

1.5.2.2. Prévention candidoses et aspergilloses

En prévention des candidoses digestives de l'immunodéprimé, on utilise de l'amphotéricine B en solution buvable (Fungizone®), en particulier lors des mucites qui surviennent après la phase d'intensification. Cette molécule a très peu de passage systémique, c'est pourquoi elle est utilisée dans cette indication.

En revanche, en prévention d'infections fongiques invasives chez l'immunodéprimé, on utilise des antifongiques systémiques ; selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), on distingue trois molécules qui possèdent cette indication dans le cas de la greffe de moelle (54) : le fluconazole (Triflucan®), le posaconazole (Noxafil®), la micafungine (Mycamine®). Le voriconazole (Vfend®) a également obtenu récemment cette indication.

L’amphotéricine B est un antifongique de la famille des macrolides polyènes et il agit en se fixant sur l’ergostérol de la membrane cellulaires des champignons sensibles, la rendant perméable et provoquant la lyse cellulaire (55).
Dans le cas de la prévention fongique en post-greffe, il est utilisé habituellement sous la forme buvable, en bains de bouche et ensuite avalé, en prévention d’une candidose digestive. Il est recommandé, habituellement, de faire quatre bains de bouche par jour, à savoir, matin, midi, soir après les repas et au coucher (56).

Le fluconazole possède une AMM précise :
« Prévention des infections à Candida sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques». (Extrait, (57))
Cette molécule fait partie de la classe des bistriazolés et agit en inhibant la biosynthèse de l’ergostérol fongique. Elle est plus spécifique de la synthèse des stérols des champignons que celle des mammifères (57).

Le posaconazole possède également une AMM dans l’allogreffe de CSH et elle est la suivante : « Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ». (Extrait, (58))
En ce qui concerne le fluconazole et le posaconazole, qui sont deux molécules au grade A1 pour cette indication, l’utilisation de l’une ou l’autre dépend en pratique de l’existence ou non d’une GVHD ; en effet, s’il y a apparition d’une GVHD, on traite par le posaconazole à la place du fluconazole. (17, 59)

Donc, dans le cadre simple d'une prévention post-greffe, on utilisera en première intention le fluconazole ou, si antécédents d'infection fongique, intolérance ou contre-indications, le posaconazole. Le fluconazole est utilisé à la posologie de 400 mg/j en une prise par jour. Ce médicament est disponible sous les formes gélules, suspension buvable et injectable. Il doit être administré dès l'initiation du conditionnement de la greffe, au minimum 7 jours après la remontée des ploynucléaires neutrophiles au-dessus de 1000/mm³. La durée du traitement va dépendre de la réponse clinique. (57)

Le posaconazole sera lui prescrit à la dose de 600mg/j, soit 3 fois 5 ml par jour (40 mg/ml). Il n'est disponible que sous forme de suspension buvable et la durée du traitement va dépendre de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire (58, 59).

La micafungine est très peu utilisée à l'heure actuelle.

1.5.2.3. Prévention infections bactériennes

Classiquement, on retrouve dans la littérature, essentiellement trois familles d'antibiotiques pour la prophylaxie de l'infection au Pneumocoque : les Fluoroquinolones avec la lévofloxacine notamment, les pénicillines et les sulfamides avec l'association Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime (Bactrim® ou Bactrim Forte®). Les pénicillines restent la famille d'antibiotiques à utiliser préférentiellement. Le Bactrim® présente un taux de résistance élevé au Pneumocoque, on va donc en pratique essayer de limiter son utilisation. Certaines stratégies préconisent de débuter avec le Bactrim® puis de l'arrêter au bout d'un an en l'absence de GVHD.

Le choix de l'antibiotique sera guidé par l'étude des résistances du Pneumocoque aux divers antibiotiques. (60)

Quoiqu'il en soit, les vaccinations suivantes sont, elles, recommandées pour tous les patients greffés de CSH (en plus des vaccins recommandés pour la population générale) : les vaccins contre la grippe, *Haemophilus influenzae b*, le Pneumocoque et le Méningocoque ACYW et B. (17, 50)

Au CHU de Grenoble, c'est l'amoxicilline qui est utilisée à la posologie de 1,5 g/j en trois prises par jour et elle est maintenue jusqu'à la réalisation des vaccins.

Cette molécule agit par inhibition compétitive des « protéines liant les pénicillines » ou PLP qui assurent la synthèse de la paroi bactérienne. Ceci aboutit donc à l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (61).

1.5.2.4. Prévention infections parasitaires

La prévention des infections parasitaires telles que la pneumocystose et la toxoplasmose, passe par la mise en place d'un traitement par Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime, Bactrim Forte®. Ce médicament est un sulfamide qui agit par inhibition de la dihydrofolate réductase et empêche donc la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (61). L'association des deux molécules contenues dans ce médicament permet une synergie d'action (62).

Au CHU de Grenoble, le Bactrim Forte® est maintenu à la posologie de un comprimé le matin 3 fois/semaine jusqu'à la ré-augmentation des CD4 au-delà de 0.2 G/L.

Voici un tableau résumant les différentes stratégies de la prévention infectieuse (cf. tableau 6).

Agent responsable	**Pathologie**	**Traitement**	**Posologie**
HSV, VZV	Infections génitales, muqueuses,	Aciclovir Valaciclovir	500mg, 2/j pendant 1 an en

	oculaires à HSV Infections cutanées (Zona) à VZV	(Zelitrex®)	moyenne (hors complications)
Candida albicans ***Aspergillus fumigatus***	Candidoses Aspergilloses	Fluconazole (Triflucan®) Ou Posaconazole (Noxafil®) + Amphotéricine B (Fungizone®) Solution pour bains de bouche	400mg/j en 1 prise jusqu'à 7 jours après remontée des neutrophiles au-dessus de 1000/mm³ ou plus.
Cocci gram +/ certains gram -	Infections à Pneumocoque…	Amoxicilline	1.5g par jour en 3 prises par jour.
Pneumocystis carinii ***Toxoplasma gondii***	Pneumocystose Toxoplasmose	sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim Forte®)	1 cp de 800mg/160mg par jour, 3 j par semaine jusqu'à ce que CD4>0,2 G/L, en pratique

Tableau 6 - Récapitulatif de la prévention des infections post-greffe

1.5.2.5. Effets indésirables du traitement anti-infectieux et leurs préventions

(cf. tableau 7)

Molécule	**Effets indésirables**	**Surveillance ou/et prévention**
Amphotéricine B	Utilisé ici en bains de bouche, absorption digestive très faible, peu d'effets indésirables.	Aucune
Fluconazole/ Posaconazole	-Hématotoxique -Hépatotoxique -Allongement de l'intervalle QT -Inhibiteur enzymatiques cytochromes P450 -Troubles cutanés -Troubles digestifs -Effet antabuse	 -Surveillance de la fonction hépatique -Surveiller les associations avec des médicaments métabolisés par les cytochromes P450 -Ne pas consommer d'alcool
Sulfaméthoxazole /triméthoprime	-Hématotoxicité : anémie mégaloblastique et hémolytique	-Ajout d'acide folinique (Lederfoline®), 24 à 48h après la prise de Bactri®, à la même fréquence de prise par semaine.

	-Hypersensibilité -Photosensibilité -Troubles rénaux : cristallurie -Troubles hépatiques -Troubles digestifs : nausées, vomissements… -Troubles neurologiques : céphalées, vertiges... -Hyperkaliémie -Réduction de la synthèse de vitamine K, car déséquilibre de la flore intestinale	-Se protéger du soleil -Alcalinisation des urines + diurèse (1,5L/j) -Surveiller paramètres hépatiques -Eviter de supplémenter en potassium -Surveillance de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK le cas échéant.
Valaciclovir	Effets indésirables rares -Troubles digestifs -Céphalées -Hypersensibilité cutanée	Aucune
Amoxicilline	-Hypersensibilités (érythème, urticaire, oedème de Quincke…)	-Arrêt du traitement et contre-indication ultérieure

	-Rash possible si infection par Herpes ou si association avec un hypo-uricémiant. -Troubles gastro-intestinaux -Encéphalopathie à fortes doses chez l'insuffisant rénal -Toxicité hématologique réversible -Réduction de la synthèse de vitamine K, car déséquilibre de la flore intestinale	 -Ajustement posologique chez l'insuffisant rénal -Surveillance de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK le cas échéant.

Tableau 7 - Effets indésirables de la prévention anti-infectieuse et leurs prises en charges (61).

1.5.2.6. Interactions médicamenteuses

(cf. tableau 8)

Molécules	Interactions médicamenteuses
Amhotéricine B	Aucunes
Fluconazole	-Cisapride, pimozide (CI) : Troubles du rythme ventriculaire -Rifampicine (CI) : Diminution de la concentration plasmatique et

	de l'efficacité des deux molécules -Halofantrine (AD) : Trouble du rythme ventriculaire -Midazolam (AD) : Augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam et de la sédation
Sulfaméthoxazole /Triméthoprime	-Méthotrexate (CI) : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate -AVK (AD) : Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique -Phénytoïne, fosphénytoïne (AD) : Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne
Valaciclovir	-Attention à l'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques
Amoxicilline	-Méthotrexate (AD) : Augmentation des effets de la toxicité du méthotrexate

Tableau 8 - Interactions médicamenteuses du traitement anti-infectieux (63).

1.5.2.7. Modalités de prises

Il est conseillé de prendre les antibiotiques, sulfaméthoxazole/trimethoprime et amoxicilline, au cours des repas, pour limiter les effets indésirables digestifs.

Il est important de prendre le posaconazole au cours du repas ou juste après, ou avec une boisson nutritionnelle. En effet, il a été montré que l'absorption est significativement augmentée après un repas, d'autant plus s'il est riche en graisse. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du posaconazole est augmentée d'un facteur 4 quand le repas

est riche en graisses (environ 50 grammes de graisses), et d'un facteur 2.6 environ quand le repas est pauvre en graisses (environ 14 grammes de graisses), par rapport à une administration à jeun (58). Cependant, les patients en situation post-greffe ont parfois du mal à s'alimenter ; dans ce cas on conseille la prise du médicament en milieu acide (coca® ou citron).

Il n'y a pas de modalités particulières pour la prise de valaciclovir.

1.5.2.8. Surveillance thérapeutique

On peut suivre l'évolution du traitement par posaconazole, en dosant sa concentration sanguine résiduelle. Ainsi, on peut s'assurer que la concentration n'est pas en dessous de celle efficace, mais qu'elle n'est pas non plus au-dessus de la concentration toxique, même si la relation concentration/efficacité n'est pas encore clairement établie. Il n'existe pas encore de recommandations précises quant à ces valeurs minimales et maximales, cependant de nombreuses études s'accordent à dire, selon Dolton MJ. et al, qu'il faut atteindre un seuil minimal de 700 ng/ml pour minimiser davantage les risques de développer une infection fongique. En revanche, en ce qui concerne un éventuel seuil toxique, il n'y a vraisemblablement pas d'études ayant réussi à dégager une valeur définissant un seuil de toxicité, du fait du profil de sécurité favorable de cette molécule et de la difficulté à atteindre des concentrations élevées. (64)

1.6. Le suivi du patient allogreffé de CSH au CHU de Grenoble

1.6.1. L'allogreffe de CSH au CHU de Grenoble

Au CHU de Grenoble, 54 allogreffes ont été réalisées en 2011 et se sont réparties de la façon suivante : 5 greffes de moelle osseuse dont 3 apparentées et 2 non apparentées, une grande majorité de greffes de CSH à partir de sang périphérique avec 43 greffes dont 14 apparentées et 29 non apparentées, et enfin 6 greffes de CSH à partir de sang placentaire toutes non apparentées (cf. tableau 9 et 10).

Tableau CSH G9. Evolution de l'activité d'allogreffe de CSH par équipe

	Nombre d'allogreffes				ProMISe	Nombre de patients			
	2008	2009	2010	2011	2011	2008	2009	2010	2011
Grenoble CHU - *unité de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire Adulte*	39	44	37	54	54	39	43	37	53

Tableau 9 – Activité d'allogreffe de CSH au CHU de Grenoble (65).

Tableau CSH G10. Activité d'allogreffe de CSH par type de donneur, d'origine du greffon et par équipe en 2011

	Moelle osseuse		Sang périphérique		Sang placentaire		Total
	apparentée	non apparentée	apparentée	non apparentée	apparentée	non apparentée	
Grenoble CHU: - *unité de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire Adulte*	3	2	14	29	0	6	**54**

Tableau 10 – Activité d'allogreffe par type de donneur et d'origine du greffon au CHU de Grenoble (65).

1.6.2. « Education thérapeutique » médicamenteuse du patient greffé de CSH au CHU de Grenoble

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (66).

Ce terme ne peut être véritablement employé que s'il existe un programme Education Thérapeutique du Patient (ETP), autorisé pour cette activité par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Le CHU de Grenoble ne possède pas l'organisation ni le programme pour une telle éducation, même si celle-ci nous paraîtrait importante chez ces patients ayant un nombre conséquent de médicaments et pour qui, il est indispensable de mettre en place de nombreuses informations lors de leur sortie d'hospitalisation (hygiène, alimentation, médicaments…). C'est la raison pour laquelle, j'emploie ce terme entre guillemets. En effet, il s'agit plutôt d'informations et de conseils, adaptés aux besoins du patient, délivrés ponctuellement par un professionnel de santé :

- lors de sa sortie d'hospitalisation, un étudiant (en 5ème année de pharmacie ou interne) lui remet un livret médicament (annexe 7) et un plan de prise (annexe 8).
- Avant la sortie en soins de suite, où il est revu en hospitalisation de jour par un pharmacien
- Au début du retour à domicile, quand le patient vient en consultation médicale (une fois par semaine), il peut être revu par le pharmacien.

Malheureusement, tout ceci est matériellement difficile à réaliser complètement.

Malgré tout, ces informations sont capitales pour que le patient comprenne bien les objectifs des traitements qu'implique la greffe, ce qui lui permet d'être dans les meilleures dispositions pour une adhésion au traitement optimale. Cette adhésion est indispensable pour optimiser la prise du greffon et pour diminuer les complications de la greffe.

En ce qui concerne le pharmacien hospitalier, les informations données au patient vont porter autour du traitement post-greffe dans sa globalité. Ceci, afin de bien faire comprendre au patient son grand intérêt, et du risque que comporterait un mésusage ou une mauvaise observance.

L'observance est très importante pour garantir la fiabilité du traitement (67), en particulier chez des patients chroniques comme les patients sous traitements immunosuppresseurs. Il faut que le patient acquière les connaissances suffisantes sur les complications de la greffe et le traitement immunosuppresseur, pour pouvoir mieux comprendre l'importance de l'observance. Cela permet de le responsabiliser et donc de l'impliquer davantage dans la thérapeutique, chose que décrit l'observance (67).

La notion d'observance est rattachée à celle d'adhésion médicamenteuse. Selon la World Health Organization (WHO) et dans le cadre d'un traitement chronique, la définition la plus adaptée pour ce terme est la suivante : « la mesure dans laquelle le comportement d'une personne, la prise médicamenteuse, le suivi d'un régime et/ou les changements de vie opérés, sont en accord avec les recommandations des professionnels de santé » (68). Pour résumer, cela n'implique pas simplement de suivre les « instructions » d'un professionnel de santé, mais une prise de conscience chez la personne (qui va alors se conditionner et être amenée à modifier certains de ses comportements), afin de suivre au mieux la thérapeutique.

Selon la WHO, l'adhésion thérapeutique est influencée par cinq facteurs qui sont : la maladie, le traitement, les facteurs socio-économiques, le patient et le système de soins. Si ces facteurs sont des variables de l'adhésion médicamenteuse, il s'avère par conséquent important de connaître les besoins des patients chroniques en lien avec ces facteurs (68). Il parait donc pertinent de baser l'évaluation des « besoins » des patients greffés de CSH au CHU de Grenoble, en classant les résultats de l'étude, parmi ces cinq facteurs ci.

1.6.3. Des soins hospitaliers au traitement à domicile

Au CHU de Grenoble, une fois la greffe réalisée, le patient reste un minimum de 4 à 6 semaines hospitalisé. Durant cette hospitalisation, l'externe ou l'interne en pharmacie intervient au moins une fois auprès du patient pour lui expliquer son traitement et échanger avec lui pour une prise optimale de ses médicaments. Comme précisé plus haut, avant la sortie de l'hospitalisation, le pharmacien va établir un plan de prise adapté au mieux à son quotidien, la veille ou le jour de la sortie de l'hôpital, dans lequel il précise, de manière simple et compréhensible, les horaires de prises des médicaments, les posologies, les modalités de prises (par rapport aux repas par exemple…) ainsi que quelques rappels sur leurs objectifs. Aussi, un livret médicament va lui être remis contenant des informations générales sur le traitement et des précisions sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prises notamment.

Puis, le patient est pris en charge en soins de suite dans une clinique durant en moyenne de 2 semaines. Durant ces soins de suite, le patient revient une fois par semaine au CHU pour des contrôles cliniques et biologiques.

Puis lorsque son état clinique le permet, c'est le retour à domicile pour le patient.

Il faut que le patient comprenne l'intérêt de ces traitements. Le pharmacien doit, en conséquence, lui expliquer qu'il est nécessaire de prendre des antibiotiques, en insistant sur le terme « prévention » et en rappelant les effets du traitement immunosuppresseur sur l'immunité. Egalement, le pharmacien doit faire comprendre que les autres traitements, comme l'antihypertenseur par exemple, sont là pour corriger les effets indésirables de la ciclosporine, dans ce cas précis, pour permettre de continuer à prendre le traitement immunosuppresseur et ainsi protéger le greffon.

Il lui est précisé également quelques informations supplémentaires concernant les précautions à prendre durant le traitement.
Ces informations et conseils sont principalement :

- De limiter l'exposition au soleil grâce au port de vêtements de protection et à la l'utilisation de crème solaire.
- De ne pas s'auto-médiquer, étant donné le grand nombre d'interactions médicamenteuses potentielles avec les immunosuppresseurs.
  S'il y a douleur ou fièvre, il est possible de prendre du paracétamol.
- De signaler à tout autre médecin le traitement immunosuppresseur afin d'éviter une association médicamenteuse pouvant perturber les équilibres thérapeutiques.
- De respecter le plan de prise rigoureusement.

Le patient devra connaître les principaux effets indésirables inhérents au traitement immunosuppresseur et en particulier, ceux d'un surdosage. Le cas échéant, il doit savoir qui alerter.

Quand le patient est à domicile, il est amené à revenir toutes les semaines en hôpital de jour pour une surveillance clinique et biologique. La surveillance clinique consiste à observer les signes généraux pour apprécier la manière dont le patient « récupère » de sa greffe (fatigue, reprise de l'alimentation…), l'état de la muqueuse buccale pour détecter une éventuelle infection, les effets indésirables des médicaments, les signes éventuels de GVH et les signes éventuels de réapparition de la maladie. Pour cela, les actes suivants sont réalisés :

- Mesure du poids
- Mesure de la pression artérielle, du pouls
- Auscultation pulmonaire, palpation abdominale, observation de l'aspect de la peau et des membres (oedèmes)
- Surveiller les signes d'intolérance : l'apparition d'une hypertrophie gingivale dans le cas de la ciclosporine

Puis l'on va surveiller les fonctions biologiques suivantes :

- Fonction rénale avec dosage de la créatinémie, la clairance à la créatinine, la natrémie, la kaliémie, la protéinurie, l'uricémie.
- Fonction hépatique avec dosage du TP (temps de prothrombine), de transaminases, des gamma GT, de la bilirubine.
- Numération formule sanguine (NFS).
- Bilan phosphocalcique avec dosage de la calcémie, de la phosphorémie.

Durant ce retour chaque semaine, le pharmacien ou l'interne en pharmacie, s'entretient quand il le peut avec le patient. Il lui demande notamment comment se passe le traitement au quotidien, comment il s'est organisé, s'il a lui-même des questions…

Le pharmacien va délivrer les informations sur le traitement post-greffe et ces informations répondent à des « besoins » supposés des patients. C'est-à-dire, que le patient a « besoin » de connaître certaines choses sur le traitement et ces « besoins » sont en fait révélés par les questions qu'il peut se poser.

Partie 2 - Evaluation des besoins, relatifs aux traitements, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH au CHU de Grenoble.

2.1. Objectifs

Le but de cette étude est, au travers d'un entretien semi-directif, de mettre en avant les « besoins » que peuvent avoir et ressentir les patients greffés de CSH vis-à-vis de leur traitement médicamenteux.

2.2. Patients et méthodes

Nous avons élaboré, le pharmacien et moi-même, un questionnaire afin de pouvoir mener des entretiens patients semi-directifs. Ces entretiens ont eu lieu sur une période de deux mois, s'étalant de début novembre à fin décembre 2014.

Ce questionnaire comportait trois parties : une première partie avec des questions à choix multiples (QCM), puis une partie de questions à choix simples (QCS) sous la forme d'un tableau (69), et enfin une dernière partie à questions ouvertes (annexe 9). Il a été élaboré de telle sorte que l'on puisse évaluer les besoins des patients sous trois angles différents : celui des connaissances du patient sur son traitement, grâce à la partie QCM, de son ressenti à l'aide du QCS et de ses remarques et volontés à propos de son traitement, de par ses réponses aux questions ouvertes.

Les critères d'inclusions et de non-inclusions étaient les suivants (cf. tableau 11):

Critères d'inclusions	Critères de non inclusion
✓ Patients majeurs ✓ Patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH ✓ Patients à domicile	✓ Patients mineurs ✓ Patients ayant bénéficié d'une autogreffe de CSH ✓ Patients en cours d'hospitalisation, au CHU ou en établissement de soins de suite

Tableau 11 – Critères d'inclusion et de non-inclusion à l'étude

Il a été précisé avant chaque entretien l'objectif de cette étude, l'absence de tout jugement porté sur les réponses données ainsi que leur caractère non absolu, c'est-à-dire l'absence de réponses vraies ou fausses. Il a également été précisé le caractère anonyme de ces réponses.

Nous avons interrogé 20 patients, qui ont les caractéristiques suivantes (cf. tableau 12) :

Sexe	Age (ans)	Date de greffe	Profession
M	60	05/08/2014	Retraité militaire
M	41	10/ 2013	Administrateur collège
M	48	05/11/2013	Employé métallurgie
F	26	03/2014	Etudiante
F	54	02/08/2014	Enseignante
F	39	16/04/2014	Import de textile
M	41	07/07/2014	Ouvrier viticole
F	28	11/06/2014	Mandataire judiciaire des personnes

			sous tutelle
M	65	22/04/2014	Moniteur de ski à la retraite
F	28	16/09/2014	Contrôleuse de gestion
F	28	26/11/2013	Interne médecine
M	18	29/04/2014	Etudiant mécanique
F	47	04/07/2013	Restauration collective enfant
M	26	19/08/2014	Ouvrier maraîcher
F	58	10/2014	Médecin radiologue
M	57	12/11/2014	Commercial
F	61	13/08/2014	Décoratrice d'intérieur
M	58	30/12/2013	Commercial entreprise géothermie (actuellement au chômage)
F	60	08/09/2014	Cableur en électricité
M	50	18/09/2014	Maçon

Tableau 12 – Caractéristiques des patients interrogés

2.3. Analyse des réponses

Thèmes d'analyse utilisés pour la classification des réponses patients	**Problèmes, difficultés, avis du patient Retranscris ou cités (entre guillemets)**	**Remarques, propositions du patient Retranscris ou cités (entre guillemets)**
- <u>Traitement</u> : ✓ Complexité, ampleur	⇨ 11 patients trouvent leur traitement contraignant au quotidien.	
✓ Organisation	**<u>Sur le rangement des médicaments</u>** : « Dans un tiroir en vrac » ; « Boîtes de médicaments dans une grande boîte plastique » ; « Grand pilulier » ; « 3 boîtes : une pour le matin, une pour le midi et une pour le soir » ; Dans un bouchon de bouteille de lait, les médicaments y sont déconditionnés juste avant le repas, pour un patient.	**<u>Sur le rangement des médicaments</u> :** « J'aurais voulu une infirmière »

	Un autre met tout dans un bol juste avant le repas. Un patient qui utilise un pilulier pour un traitement chronique sans rapport avec la greffe, trouve le pilulier trop petit pour les médicaments post-greffe et utilise une boîte à chaussures. Avant chaque repas, il place ses médicaments déconditionnés dans une « coupelle ». « Je n'ai pas envie de le faire… » (sous-entendu, organiser son traitement) ⇨ 3 patients déconditionnent leurs médicaments avant le repas. ⇨ 6 patients utilisent un pilulier. **<u>Sur les prises médicamenteuses</u> :** « Il m'arrive de décaler certaines prises de 2, 3 heures parfois » ; Un patient m'avoue oublier régulièrement de prendre ses médicaments, « un peu tous », voire d'en arrêter certains de lui-même.	

✓ Modalités d'administration	Une patiente me dit avoir oublié une fois de prendre son Neoral® car elle l'avait mis dans la case nuit de son pilulier à cause d'un problème de place. Elle a appelé l'hôpital pour savoir quoi faire dans cette situation. ⇨ 7 patients avouent avoir oublié au moins une fois de prendre un ou plusieurs médicaments de leur traitement ⇨ 3 patients disent décaler involontairement leurs prises quelquefois. **<u>Sur la transition voie IV voie orale</u> :** « Le passage de la voie intra-veineuse (IV) à la voie orale n'est pas assez progressif ». Il y a, pour eux, trop de médicaments d'un coup à prendre par voie orale, par rapport à l'hospitalisation. ⇨ 4 patients mentionnent ce problème	

✓ Galénique	**<u>Sur la taille, la forme et le goût de certains médicaments</u>** : ⇨ 6 patients rapportent que le Neoral® est gros et a une odeur désagréabe ; ⇨ 7 patients trouvent le Bactrim® trop gros et difficile à avaler. « Le Loramyc® est plus agréable […] est-ce que c'est pareil que le Noxafil® ? » « La Fungizone® a un goût désagréable et dessèche les lèvres » ; ⇨ 2 patients trouvent que le Noxafil® a un mauvais goût et un patient dit en avoir assez de prendre du Coca® pour cacher le mauvais goût. ⇨ 14 patients ont des problèmes avec l'aspect galénique de certains médicaments. Certains patients évoquent plus la « texture des médicaments », comme un patient qui trouve que le Bactrim® a des « arêtes » à sa surface.	

✓ Effets indésirables	**<u>Sur les effets indésirables</u> :** « J'ai beaucoup de fatigue, je n'ai pas assez de forces » ; « J'ai l'impression que mon corps est fatigué du traitement » ; « Le magnésium donne des diarrhées » ; « Si pas d'effets tout de suite, est-ce que ça va marcher ? » (sous-entendu d'effets indésirables) ⇨ 3 patients pensent plutôt que le traitement a plus d'effets indésirables que d'effets bénéfiques. ⇨ 2 patients pensent clairement que le traitement a plus d'effets indésirables que bénéfiques.	

- <u>Facteurs socio-économiques</u> ✓ Barrière langue ✓ Profession	**<u>Sur la barrière de la langue</u> :** La fille d'un patient ne parlant que très peu la langue française a répondu à mes questions en les traduisant à son père. Elle avait du mal à comprendre le sens de certaines de mes questions. Il est délicat de pouvoir appréhender les difficultés du patient dans ces conditions. **<u>Sur la formation professionnelle des patients</u> :** L'étude ne nous permet pas d'établir un lien entre la formation professionnelle des patients et leur capacité de compréhension et d'autogestion. En effet, on a pu observer des difficultés de gestion du traitement et de compréhension chez de nombreux patients.	**<u>Sur la barrière de la langue</u>** : C'est sa fille qui écrit dans sa langue la nature et la posologie sur les boîtes de médicaments.
- <u>Patient</u> ✓ Connaissances, compréhension (cette partie ne comptera que 19	**<u>Sur les immunosuppresseurs</u>** : ⇨ 2 patients ne savent pas que ce traitement permet de prévenir le risque de rejet et de GVH et un patient ne le pense pas.	**<u>Sur les immunosuppresseurs</u>** : A la question, les sous-dosages peuvent augmenter le risque de

réponses au lieu de 20, car un patient n'avait visiblement pas compris les questions du QCM et répondait le plus souvent « à côté »).	⇨ 2 patients pensent devoir le prendre toute leur vie ⇨ 3 patients ne savent pas ou ne pensent pas que le médecin peut être amené à modifier le traitement en fonction des effets indésirables qui peuvent survenir. **<u>Sur les anti-infectieux</u>** : A noter une réponse non interprétable dans cette première partie d'analyse. L'un des patients a confondu les anti-infectieux avec les immunosuppresseurs. L'analyse ne porte donc que sur 18 patients. ⇨ 1 patient ne sait pas s'il est possible ou non, pour lui, de stopper son traitement si des effets indésirables surviennent. Dans cette partie, l'analyse se fait de nouveau sur 19 patients. ⇨ 2 patients ne savent pas si ce traitement est indispensable ou non.	rejet et de GVH entre mon organisme et le greffon, un patient a répondu : « oui, puisque j'ai des champignons ».

	<u>Sur le pamplemousse</u> : ⇨ 3 patients ne savent pas que le pamplemousse peut interagir avec leur traitement. **<u>Sur la consultation hebdomadaire</u>** : ⇨ 1 patient ne sait pas que l'on dose certains médicaments dans le sang. ⇨ 2 patients ne savent pas que le résultat du dosage peut amener les médecins à modifier la posologie de certains médicaments. ⇨ 1 patient ne sait ni l'un ni l'autre. **<u>Sur les situations nécessitant une consultation médicale rapide</u>** : ⇨ 6 patients ne pensent pas qu'il soit nécessaire de contacter absolument le médecin en cas de toux. ⇨ 3 patients ne savent pas ou bien ne pensent pas que des douleurs à la miction nécessitent de contacter un médecin.	

	⇨ 3 patients se situent dans les deux items précédents. **<u>Sur les effets indésirables du traitement</u>** : A noter qu'il n'y pas de réponse pour deux patients en ce qui concerne le premier résultat qui suit (analyse sur 17 patients) ; ⇨ 3 patients pensent qu'ils ressentiront forcément des effets indésirables au cours de leur traitement. (De nouveau, sur 19 patients :) ⇨ 2 patients ne savent pas que les tremblements dans les extrémités des membres peuvent être une conséquence secondaire du traitement. ⇨ 1 patient se trouve dans les deux items. **<u>Sur la supplémentation en magnésium</u>** : Sur les 19 questionnaires, un patient a répondu par « certainement », au lieu des oui, non, ne sais pas.	

✓ Ressources externes	⇨ 4 patients, disent ne pas savoir que le traitement IS, et en particulier le Neoral® et le Prograf®, peut diminuer le taux sanguin de magnésium. ⇨ 3 patients ne savent pas que les crampes peuvent être le signe d'un déficit en magnésium. ⇨ 1 patient se trouve être dans les deux cas. **<u>Sur le plan de prise</u>** : « Plus à jour » (un patient 6 mois après la greffe) ; « Utile surtout au début » ; « Intéressant au début » ; « C'est bien, mais j'ai un problème d'heure de réveil […] le plan 8h-20h n'est pas adapté pour moi parce que je peux me réveiller plus tard et donc je dois décaler la prise du matin.. » ; « Pas vraiment besoin […] passé beaucoup de temps en clinique, j'ai	**<u>Sur le plan de prise</u>** : « On pourrait rajouter les effets indésirables des médicaments sur le plan de prise » ; Un patient propose le nom des génériques sur le plan de prise (normalement cette indication est

	l'habitude » ; « Je n'ai pas eu de plan de prise ». ⇨ 2 patients disent ne pas avoir eu de plan de prise. ⇨ 7 patients affirment que le plan de prise est utile surtout au début de leur traitement. **<u>Sur le livret des traitements de l'allogreffe et le moment de sa remise</u>** : Nous n'exploiterons que les réponses de 8 des patients interrogés car les autres réponses se sont révélées non interprétables. ⇨ 5 patients pensent que le moment où le livret est délivré	mentionnée) Un patient a proposé de faire apparaître, sur le plan de prise, des courbes montrant l'évolution des taux plasmatiques des médicaments dosés, pour « expliquer l'évolution », selon ses termes, dans les médicaments prescrits **<u>Sur le livret des traitements de l'allogreffe et le moment de sa remise</u>** : Un patient propose de rajouter les effets indésirables et les indications des médicaments.

	actuellement, à savoir un peu avant la sortie de l'hôpital, est le moment idéal. ⇨ 2 patients pensent que le meilleur moment serait au début de l'hospitalisation. ⇨ 1 patient n'a pas d'avis.	Une remarque d'un patient : peut-être devrait-on insister davantage sur le fait que les effets indésirables sont des éventualités.
✓ Emotions	**<u>Sur le ressenti des patients</u>** : « J'ai peur que des effets indésirables apparaissent » ; « J'avais peur justement parce que je n'avais pas d'effets indésirables » ; ⇨ 5 patients ont, ou ont eu, peur de devoir prendre le traitement post-greffe toute leur vie. Pour la plupart cette peur était présente surtout au début du traitement. ⇨ 4 patients ont peur de ne pas arriver à « gérer » les éventuels effets indésirables du traitement.	**<u>Sur le ressenti des patients</u>** : Une patiente me dit à propos de la présence d'un psychologue pendant l'hospitalisation : « oui, mais parfois on en a besoin dans la journée et on ne le voit que 2 ou 3 jours après […] c'est passé…. » Cette patiente me rapporte son expérience bénéfique, selon elle,

		avec un acupuncteur sur la fatigue psychologique notamment.
- <u>Système de soins</u> ✓ Pharmacien (en réponse aux questions : qu'attendriez-vous de la présence d'un pharmacien lors des consultations hebdomadaires ? Je trouve le rôle du pharmacien important dans la compréhension du traitement)	**<u>Sur l'intervention du pharmacien</u>** : « Le pharmacien est venu 2-3 fois lors des consultations […] donc c'était bien »; « Le pharmacien n'a pas été très présent » ; « Je n'ai pas vu de pharmacien […] bien d'avoir un pharmacien pour les explications » ; « Rien de particulier, […] qu'est-ce qu'il va faire de plus ? » ; Un patient prenait le posaconazole avec du Coca® avant le repas, le pharmacien lui a donc conseillé de le prendre après. De plus, elle a vérifié que la prise de Prograf® était bien décalée par rapport au repas, c'était le cas. Enfin, il y avait une possible interaction entre le Cacit vit D3® et un médicament de son traitement chronique habituel car il faut que leurs prises soient espacer d'au moins 2 h ; il a	

	fallu intervenir et décaler la prise de Cacit vit D3® à midi. Une autre patiente, elle, ne décalait pas ses prises de Smecta®…. ⇨ 2 patients trouvent que le rôle du pharmacien hospitalier n'est pas important. ⇨ 2 patients n'ont pas bénéficié de l'intervention du pharmacien ⇨ 1 patient se sent plutôt mal entouré et mal informé par l'équipe médicale.	

Tableau 13 – Analyse des réponses des patients au travers des thèmes influençant l'observance

2.4. Discussion

- Traitement

✓ Complexité, ampleur :

Plus de la moitié des patients interrogés trouvent que le traitement post-greffe est contraignant au quotidien. Ceci traduit donc une forme d'envahissement du traitement sur la vie au quotidien, et par extension, de la maladie plus généralement. Aussi, il se peut que la quantité d'informations qu'ils doivent mettre en application, relatives à l'hygiène, à l'alimentation et aux médicaments représente un poids supplémentaire dans cette contrainte.

Pour certains patients, déléguer la gestion du traitement à une infirmière, au moins lors du retour à domicile, pourrait être une solution à l'allègement de l'impact du traitement sur le quotidien.

✓ Organisation :

Lorsque l'on se penche sur la manière qu'ont les patients de ranger leurs médicaments et de s'organiser avant les prises, on se rend compte qu'il existe une grande variété de façon de procéder. Certains patients utilisent un pilulier, d'autres me rapportent leurs difficultés à trouver un pilulier assez grand pour contenir tout le traitement.

D’autres encore, s’en sortent très bien avec une simple boîte ou encore, sans contenant particulier.

Enfin, quelques patients (n*=3) déconditionnent leurs médicaments avant le repas, les placent dans un bol ou un bouchon de bouteille, et les prennent pendant ou en dehors du repas suivant les médicaments. Le pharmacien et moi-même avons remarqué que cette habitude pourrait venir d’un établissement de soins de suite, où les patients séjournent entre la sortie du CHU et le retour à domicile. En effet, dans cette clinique, les médicaments sont apportés au patient déconditionnés dans un bol avant chaque repas.

Cette méthode d’administration pose le problème du déconditionnement, tout comme dans certains cas, pour le pilulier.

On ne sait pas si ce sont tous les médicaments qui sont déconditionnés avant le repas, mais on peut se demander de quelle manière le patient arrive à savoir quel médicament il doit prendre avant, pendant ou après le repas. Ce point sera rediscuté avec l’établissement de soins de suite en question.

On peut parler également du problème de la conservation. En effet, les notifications relatives à la conservation des médicaments, concernent toujours le médicament dans son emballage d’origine, plaquettes thermoformées….Autrement dit, nous ne sommes pas en mesure de prévoir l’effet sur le médicament d’une conservation en dehors de son conditionnement. Ceci, d’autant plus si le médicament est photosensible ou sensible à l’humidité, et si le patient utilise un pilulier et qu’il déconditionne complètement le médicament à l’intérieur. L’information du patient à ce sujet n’est pas sans intérêt.

*n= nombre de patients

- ✓ Modalités d'administration

Quatre patients m'ont rapporté que le passage de la voie IV, utilisé en grande majorité à l'hôpital, à la voie per os était trop rapide. Ce qui peut se comprendre vu la quantité de médicament à prendre en post-greffe. Les patients souhaiteraient donc, vraisemblablement, que l'équipe médicale les habitue petit à petit à l'administration orale, peut-être en introduisant certains médicaments per os dès que possible. Aussi, peut-être faudrait-il former davantage les patients à la prise médicamenteuse.

- ✓ Galénique

La majorité des patients (n=14) rapportent des problèmes à l'administration de certains médicaments liés à leur forme galénique et à leur taille, et quelquefois, à leur caractère organoleptique désagréable. Ceci est à prendre en considération, quand on sait que la galénique à un impact significatif sur l'observance (69). Etre à l'écoute des besoins des patients à ce sujet, est sans doute très important. Ceci afin d'agir le plus tôt possible, en optant si cela est possible pour une forme galénique adaptée, permettant au patient de prendre correctement son traitement, en étant le moins incommodé possible. Par exemple, pourquoi ne pas privilégier la taille du comprimé au détriment de la quantité, en proposant de prendre deux comprimés de tel médicament moins dosé et quelquefois moins gros, plutôt qu'un seul plus dosé et plus volumineux. Tout ceci, bien sûr, si le patient n'est pas déjà incommodé par le nombre de prises quotidiennes.

- ✓ Effets indésirables

On remarque que deux patients ne voient pas les effets bénéfiques du traitement mais uniquement les effets indésirables. Ainsi pour eux, ces effets néfastes sont plus présents que les effets bénéfiques. Ces personnes ont, peut-être, fait face à beaucoup d'effets indésirables et c'est la raison pour laquelle ils voient le traitement comme cela.

Hors les effets bénéfiques sont, non seulement imperceptibles par le patient du fait de la nature prophylactique du traitement, mais à ceci se surajoute les nombreux effets indésirables qui ont, eux, un effet néfaste sur l'observance (67). Il peut être donc important de rappeler au patient les objectifs du traitement et d'insister sur la notion de « prévention ». De plus, les effets indésirables que ressent le patient ne sont pas forcément dûs uniquement au traitement mais peuvent être dûs à la maladie elle-même, comme par exemple la fatigue, les troubles digestifs dont les mycoses buccales etc. Il faut donc insister auprès du patient, sur le fait que les effets peuvent être dûs aussi à la maladie, car cette méconnaissance peut être à l'origine d'une diminution de l'observance.

- Facteurs socio-économiques

Au travers de l'entretien que j'ai pu avoir avec la fille d'un patient ne parlant que très peu la langue, j'ai pu me rendre compte que la traduction, indispensable dans ces cas -là, peut néanmoins être accompagnée d'une reformulation de la part de celui ou celle qui traduit. En effet, suivant son âge, sa culture etc. la personne peut être amenée à reformuler les indications du médecin, et cet intervenant supplémentaire, dans le parcours de l'information vers le patient, peut constituer une source d'erreur supplémentaire,

notamment dans le bon usage des médicaments. Il pourrait être intéressant dans ces cas-là, de pouvoir faire appel à un traducteur, qui plus est, dans le domaine de la santé, ou plus simplement, avoir à la disposition du médecin, le livret de l'allogreffe traduit dans plusieurs langues. La mission de traduction pourrait être proposée aux externes.

En dehors du problème de la langue, on peut évoquer aussi les problèmes de compréhension dont a fait preuve un patient, et pour qui il était difficile de répondre quelquefois. Mis à part ce patient, les autres patients ne présentaient pas de différences majeures en terme de compréhension, avec certaines difficultés pour beaucoup, et ce malgré des différences socio-professionnelles. A noter que la compétence en matière de soins n'est pas sytématiquement influencée par le niveau d'étude et de formation du patient (67).

- Patient

✓ Compréhension, connaissances :

Cette thématique nous montre que le nombre de patients qui présentent des lacunes plus ou moins importantes sur la connaissance de leur traitement, est relativement faible. Les points de connaissances du traitement les moins acquis par les patients interrogés, concernent plus les éléments qui accompagnent le traitement, comme les effets indésirables, l'interaction avec le pamplemousse, la supplémentation en magnésium ou encore l'objectif, sur le plan médicamenteux, des consultations hebdomadaires.

Si on prend l'exemple de la supplémentation en magnésium, sachant que la totalité des patients interrogés étaient sous magnésium, quatre d'entre eux ne connaissent pas la cause de cette nécessité de supplémenter. On peut penser que cette méconnaissance peut avoir un

effet négatif sur l'adhésion thérapeutique, puisque les patients n'ont pas pleinement conscience de la nécessité de se supplémenter.

Néanmoins, la partie QCM nous montre que les objectifs du traitement post-greffe sont dans l'ensemble intégrés et bien compris par le patient.

- ✓ Ressources externes

Le livret des médicaments de l'allogreffe est distribué à tous les patients greffés, quelques jours avant la sortie de leur hospitalisation. Il constitue une aide indispensable car il contient des informations et des explications sur le traitement médicamenteux post-greffe.

Etant donné la multitude d'informations présentes dans ce livret, nous avons voulu savoir si, pour les patients, il était préférable de le remettre au début de l'hospitalisation ou plutôt vers la fin. L'écho majoritaire qui ressort de cette enquête, tend à nous confirmer que le délivrer lors des derniers jours précédents la sortie d'hospitalisation constitue la meilleure solution. Un des patients nous explique que pour lui, donner le livret au début de l'hospitalisation n'est pas nécessaire puisqu'à l'hôpital les médicaments sont administrés par voie IV.

Néanmoins deux patients auraient voulu que le livret soit donné au début de l'hospitalisation, sans vraiment donner d'explications à cette volonté.

Le plan de prise est, dans la mesure du possible, proposé à un maximum de patients afin de les aider dans la prise de leurs médicaments en précisant les posologies, les moments de prises, et leurs objectifs. Il est élaboré en adaptant au mieux les moments de prises aux

préférences et au quotidien du patient, par rapport aux prises alimentaires et aux horaires de lever et coucher par exemple.

Les patients ayant reçu un plan de prise, c'est-à-dire la majorité, reconnaissent sa nécessité mais certains mettent l'accent sur le fait qu'il n'est pas mis à jour lorsqu'il y a des changements de posologies et/ou de médicaments durant le traitement. Autrement dit, le pharmacien établit un plan de prise avant la sortie et ce plan devient obsolète et n'est pas renouvelé quand le traitement est modifié.

De plus, on se rend compte que le plan de prise n'est pas forcément adapté à tous les patients puisque un patient nous a signalé que les horaires, notamment l'horaire matinal, ne sont pas adaptés à lui.

Aussi, les patients trouvent que la remise du plan de prise à la sortie de l'hospitalisation n'est pas le moment optimal car la prise des médicaments est adaptée à l'organisation de la clinique (soins de suite) et que c'est à la sortie de le clinique, lors de la venue en hôpital de jour (HDJ) qu'ils ont vraiment besoin de s'organiser par rapport à leur vie à domicile.

Trois problématiques se posent alors : l'adaptation au cas par cas du plan de prise, notamment au niveau des horaires, le suivi de ce plan de prise tout au long du traitement pour le modifier et l'adapter le cas échéant et la remise de ce plan, peut-être un peu précoce.

L'adaptation au cas par cas sur le plan de prise se fait déjà au CHU de Grenoble mais il faut communiquer au maximum avec le patient pour ajuster le plan de prise à ses habitudes dans la mesure du possible.

Certains patients (n=2) nous signalent ne pas avoir eu de plan de prise. Il parait donc difficile, actuellement, d'intervenir plusieurs semaines de suite après la sortie à domicile

auprès d'un patient pour adapter le plan de prise aux changements quand on sait que par manque de temps, le pharmacien ne peut pas établir de plan de prise pour tous les patients à la sortie de l'établissement de soins de suite.

Enfin, quelques patients (n=2) proposent que certaines informations supplémentaires soient rajoutées sur le plan de prise comme : les effets indésirables des médicaments ou encore des courbes montrant l'évolution des taux plasmatiques des médicaments dosés.

Par conséquent, dans un premier temps il y aurait une réorganisation à faire dans l'optique de réaliser un plan de prise à tous les patients et le plus adapté possible à leur quotidien tout en incluant les paramètres demandés par les patients comme les effets indésirables, les dosages…

Dans un second temps, il faudrait peut-être prévoir une intensification dans le suivi de ce plan de prise.

- ✓ Emotions

Sur le plan émotionnel, on peut rapporter deux appréhensions que peuvent avoir ou avoir eu les patients : la peur de devoir prendre le traitement toute leur vie et la peur de ressentir des effets indésirables ou de ne pas arriver à réagir correctement face à eux. Savoir gérer les effets indésirables fait partie de ce que l'on nomme « compétences d'auto-soins » qui favorisent l'autonomie du patient et l'observance (67).

La proportion de ces patients est, somme toute, non négligeable car cinq des patients interrogés ont peur de prendre le traitement toute leur vie et quatre patients ont peur de ne pas arriver à gérer les effets indésirables.

La présence d'un psychologue est bénéfique, mais elle n'est pas assez conséquente selon un patient. Le délai d'attente est de quelques jours parfois, toujours selon ce patient, et le besoin de voir le psychologue peut s'être estompé passé ce délai. Ce que disent certains patients, c'est que les angoisses ne se contrôlent pas et que parfois il faut l'intervention d'une aide assez rapidement pour les calmer. Peut-être faudrait-il envisager l'usage d'anxiolytique, dans ces cas-là, qui aura une action rapide, le psychologue travaillant lui sur le long terme.

- Système de soins

✓ Le pharmacien

Quelques-uns des patients interrogés (n=2) trouvent que le pharmacien n'est pas assez présent voir pas du tout dans leur prise en charge et le regrettent, d'autres au contraire (n=2) pensent qu'il n'apporterait rien de plus. L'intervention du pharmacien est globalement jugée nécessaire et, dans la plupart des réponses, appropriée.

On remarque de par cette étude, qu'il faudrait se pencher plus précisément sur certains besoins qui révèlent quelques points perfectibles de la prise en charge et du suivi thérapeutique du patient.

Mettons l'accent principalement sur la présence du pharmacien lors des consultations hebdomadaires qui paraît assez limitée, notamment par son intervention pour l'élaboration de plans de prises, dont tout le monde ne bénéficie pas, vraisemblablement par manque de temps et qui ne sont pas actualisés lors de changements dans les traitements.

Evoquons également l'organisation au quotidien. Il ne semble pas y avoir de bonne ou de mauvaise organisation, ceci en revient à l'évaluation personnelle du patient, cependant il semble que certaines pratiques ne soient pas tout à fait conseillées pour tous les patients comme le signifie Lagrange. F. dans sa revue sur le déconditionnement des formes orales sèches. C'est à dire que pour les patients peu motivés, présentant des troubles de la mémoire ou encore ceux présentant régulièrement des changements dans leur traitement, il ne semble pas utile pour eux d'utiliser des piluliers multicompartimentés (70), par exemple. Déceler les patients qui pourraient avoir besoin d'une infirmière pour organiser leur traitement est aussi un point important de la prise en charge.

Les patients qui oublient ou qui décalent quelques fois leurs prises ne sont pas rares. Les causes sont diverses et ces manquements traduisent peut-être un besoin d'adaptation, encore une fois, du traitement et des horaires de prises par rapport au quotidien du patient. Ces adaptations peuvent être possibles mais pas toujours, il est donc important d'instaurer un climat de confiance entre le patient et le professionnel de santé pour que le patient puisse parler de ses problèmes.

Aussi, les problèmes galéniques révélés par cette étude apparaissent récurrents comme la taille de certains comprimés ou encore le goût de certains médicaments. De nombreux patients s'en plaignent et il faut, dans la mesure du possible, adapter la forme galénique au patient afin de d'augmenter son adhésion au traitement, voire modifier les dosages et augmenter le nombre de comprimés si le patient préfère.

Enfin, l'aspect psychologique est, je pense, un aspect non négligeable de la prise en charge car il a un impact certain sur la volonté du patient de se responsabiliser vis-à-vis du traitement.

Impliquer le pharmacien (ou autre professionnel de santé) dans l'accompagnement du patient, à l'écoute des problématiques du patient vis-à-vis de la greffe, peut-être une aide pour le patient et le médecin qui a une charge de travail importante. Le pharmacien a sa spécificité par rapport au traitement médicamenteux lourd du patient (observance, gestion des moments de prise, des effets indésirables…).

2.5. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs biais. En effet, le nombre de patients est trop faible et ne nous permet pas de réaliser d'études statistiques sur l'échantillon. Puis, les entretiens semi-directifs peuvent peut-être orienter les réponses du patient, c'est le deuxième biais de l'étude.

De plus, le fait d'avoir dirigé l'entretien patient plutôt que de remettre le questionnaire au patient pour qu'il le remplisse chez lui, aura pu le restreindre dans ses réponses.

Enfin, l'étude nous a révélé un biais supplémentaire. En effet, certains patients n'ont pas eu la même base d'information délivrée par le pharmacien, puisque certains n'ont pas bénéficié de son intervention (informations, plan de prise…). Hors cette étude ne fait pas de distinction dans l'évaluation des connaissances, entre les patients ayant bénéficié de l'aide du pharmacien, à plusieurs reprises pour certains, et les autres patients.

Conclusion

L'ampleur des traitements post-greffe et leur importance impliquent une prise en charge délicate du patient, qui se doit de tenir compte de tous ses besoins, doutes et attentes. Ceci, dans le dessein de permettre au patient une adhésion thérapeutique la plus optimale possible et donc d'améliorer l'observance, gage de réussite du traitement. L'objectif du présent travail est d'essayer d'identifier les besoins de ces patients, relatifs à leurs traitements.

Pour cela, nous avons réalisé des entretiens semi-directifs avec 20 patients à l'aide d'un questionnaire, de début novembre à fin décembre 2014, au CHU de Grenoble. Les patients interrogés étaient majeurs, ils avaient tous bénéficié d'une allogreffe de CSH et étaient tous rentrés à domicile. Les facteurs influençant l'observance nous ont permis de classer et d'analyser les réponses des patients.

Ces entretiens ont permis de mettre l'accent sur le fait que le pharmacien n'a pas le temps d'intervenir auprès de chaque patient, avant la sortie de l'hôpital et lors des consultations hebdomadaires. Tous ne bénéficient donc pas des mêmes conseils. De plus, beaucoup de patients ont des problèmes avec les formes galéniques de certains médicaments, les gênant dans leurs prises et constituant une contrainte supplémentaire au quotidien. Il s'avère également que les modalités d'administrations de médicaments à l'hôpital ne conviennent pas à tous les patients.

La question est de savoir comment intervenir positivement sur ces problèmes. Commencer par écouter le patient puis lui donner une information adaptée et personnalisée, est une posture éducative moins contraignante à mettre en place que les programmes d'ETP. Peut-être pourrait-on réévaluer la place du pharmacien hospitalier lors des consultations hebdomadaires et envisager une collaboration avec le pharmacien d'officine ?

Ces propositions d'actions, et bien d'autres encore, pourraient faire l'objet d'une étude approfondie, tout comme la place du pharmacien d'officine dans ce suivi médicamenteux et ce qui pourrait être fait pour l'améliorer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26/2/2015

LE DOYEN

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER * GRENOBLE 1 * U.F.R DE PHARMACIE

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Benoît ALLENET

Bibliographie :

1. Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Stem cells in clinical practice: applications and warnings. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2011 Jan [consulté le 26/01/2015];30:9. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3033847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
2. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012: Partie 2 - Hémopathies malignes synthèse [Internet]. 2013 [consulté le 06/01/2015]. p. 8. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012
3. Zandecki M. Leucémies aiguës lymphoblastiques [Internet]. 2010 [consulté le 03/02/2014]. Disponible sur: http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/component/content/article/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/108-leucemies-aigues-lymphoblastiques
4. Société Française d'Hématologie (SFH). Item 162 : Leucémies aiguës [Internet]. [mis à jour le 01/04/2010 ; consulté le 12/01/2014]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/cours.pdf

5. Zandecki M. Leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. 2007 [consulté le 20/09/2014]. Disponible sur: http://storage.canalblog.com/71/66/473184/31380579.pdf
6. Classification OMS des leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. Disponible sur: http://hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/64-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/classification-oms-2008-des-maladies-hematologiques-malignes/62-classification-oms-des-leucemies-aigues-myeloides
7. Haute Autorité de Santé (HAS). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Leucémies aiguës de l'adulte [Internet]. 2011 [consulté le 05/02/2015]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1216166/fr/ald-n-30-leucemie-aigue-de-l-adulte
8. Société Française d'Hématologie (SFH). Référentiel 2009 [Internet]. 2009 [consulté le 25/11/2014]. Disponible sur: http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf
9. Bachy E, Houot R. Leucémies aiguës. Hematologie: Hematologie Adulte et Pédiatrique : Onco-Hematologie. 4th ed. Paris: Ellipses; 2014. p. 151–61.
10. Rubiot M-T, Hermine O. Greffe de moelle osseuse allogénique. Dans: Chatenoud L, Bach JF, rédacteurs. Immunologie. 6th ed. Paris: Lavoisier; 2012. p. 266–9.
11. Bachy E, Houot R. Autogreffe et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Hematologie : Hematologie Adulte et Pédiatrique : Onco-Hematologie. 4th ed. Paris: Ellipses; 2014. p. 145–50.

12. Ouest-Transplant. La greffe de moelle osseuse [Internet]. [consulté le 20/11/2014]. Disponible sur: http://www.ouest-transplant.org/moelle.html

13. Passweg JR, Chalandon Y, Lehmann T, Kindler V, Tichelli A. Les cellules souches du sang de cordon ombilical. Paediatrica [Internet]. 2010 [consulté le 02/02/2015];21(5). Disponible sur: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol21/n5/pdf/52-55.pdf

14. Faucher C, Mesnil F, Bayer F. Les besoins de greffe de CSH en France : activité d'allogreffe nationale, régionale et par centre [Internet]. [consulté le 05/02/2015]. Disponible sur: http://www.ars.centre.sante.fr/fileadmin/CENTRE/Internet_ARS/Actualites/Evenements/Colloque_greffe_nov12/besoins_greffe.pdf

15. Société Française d'Hématologie (SFH). L'aplasie médullaire [Internet]. [consulté le 05/11/2014]. Disponible sur: http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/AplasieMedullaire.pdf

16. Eliaou J-F. Place du chimérisme dans le suivi des allogreffes de CSH: Rationalisation de la prescription & Analyse médico-économique des différentes prises en charge [Internet]. 2009 [consulté le 15/12/2014]. Disponible sur: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TkDG2tEEsVIJ:www.oncauvergne.fr/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D945%26Itemid%3D+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr

17. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frêre P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. Bone Marrow Transplant [Internet]. Macmillan Publishers Limited; 2011 May

[consulté le 19/01/2015];46(5):709–18. Disponible sur: http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.175

18. Mauzon M. Les cellules souches hématopoïétiques: définition, origines et principales utilisations thérapeutiques [Internet]. Université Henry Poincaré-Nancy 1; 2011 [consulté le 23/11/2014]. p. 130. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_MAUZON_MAELLE.pdf

19. biomnis. Cytomégalovirus.0 [Internet]. 2012 [consulté le 25/11/2014]. Disponible sur: http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CYTOMEGALOVIRUS.pdf

20. Pouteil-Noble C. Prévention de l'infection à CMV [Internet]. [consulté le 04/12/2014]. Disponible sur: http://spiral.univ-lyon1.fr/files_m/M6576/WEB/02-praticien_des_formation_continue/05-infections-et-cancers/prev-infect-cmv.pdf

21. Drouet E. Chapitre 4 : Infections généralisées et Neuro-méningées : Cytomégalovirus – Listeria monocytogenes [Internet]. [consulté le 05/01/2015]. Disponible sur: http://umvf.cerimes.fr/media/ressWikinu/PharmacieHosp/listeria_20120917/index.htm

22. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Item n°81: Fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé [Image sur Internet]. [consulté le 02/12/2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item81web.pdf

23. Houot R, Tarte K. Greffes de CSH: Aspects biologiques et cliniques [Internet]. 2014 [consulté le 02/02/2015]. Disponible sur: https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20140123010651gacGreffe_de_CSH_2014.pdf

24. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. Immunol Allergy Clin North Am [Image sur Internet]. 2010 Feb [consulté le 20/11/2014];30(1):75–101. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141413/table/T1/

25. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Transplantation et rejet. Immunologie. 7th ed. Elsevier M. Issy-les-Moulineaux cedex; 2007. p. 425–42.

26. Josien R. Les cellules dendritiques. Dans: Chatenoud L, Bach JF, rédacteurs. Immunologie. 6th ed. Paris: Lavoisier; 2012. p. 103–16.

27. Charron D. Les gènes et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Dans : Chatenoud L, Bach JF, rédacteurs. Immunologie. 6th ed. Paris: Lavoisier; 2012. p. 93–9.

28. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Les récepteurs des cellules T et les molécules du CMH. Immunologie. 7th ed. Elsevier M. Issy-les-Moulineaux cedex; 2007. p. 117–38.

29. Candon S, Chatenoud L. Immunité de greffe. Dans: Chatenoud L, Bach JF, rédacteurs. Immunologie. 6th ed. Paris: Lavoisier; 2012. p. 256–71.

30. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2010 Feb [consulté le 20/11/2014];30(1):75–101. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4141413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

31. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet [Image sur internet]. 2009 May 2 [consulté le 21/11/2014];373(9674):1550–61. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735047/figure/F3/

32. Blazar B, White ES, Couriel D. Understanding chronic GVHD from different angles. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2012 Jan [consulté le 21/11/2014];18(1 Suppl):S184–8. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551472&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

33. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol [Internet]. 2010 Aug [consulté le 23/11/2014];150(3):251–8. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20560963

34. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood [Internet]. American Society of Hematology; 2007 Dec 15 [consulté le 23/11/2014];110(13):4576–83. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/110/13/4576.abstract

35. Brandt-Dit-Grieurin N, Polet D, Reymond P, Shamsher E. Transplantation de cellules souches du sang [Internet]. [consulté le 23/11/2014]. Disponible sur: http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2012_2013/rapports/Transplantation-de-cellules-souches.pdf

36. Kessler M, Singlas E. Greffes et dons d'organes [Internet]. [consulté le 10/10/2014]. Disponible sur: http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-

sante/Catalogue/Greffes-et-dons-d-organes-fiche-technique-mise-a-jour-septembre-2014

37. Decisier M. Effet du posaconazole utilisé en prophylaxie des infections fongiques invasives sur le traitement immunosuppresseur des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques présentant une maladie du greffon contre l'hôte [Internet]. 2011 [consulté 2015 Jan 5]. p. 75. Disponible sur: http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00648430

38. Koreth J, Antin JH. Current and future approaches for control of graft-versus-host disease. Expert Rev Hematol [Internet]. 2008 Oct [consulté le 12/02/2015];1(1):111. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2819425&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

39. Thervet E, Chatenoud L. Immunosuppresseurs. Dans: Chatenoud L, Bach JF, rédacteurs. Immunologie. 6th ed. Paris: Lavoisier; 2012. p. 440–9.

40. Ram R, Storb R. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. Leuk Lymphoma [Internet]. 2013 Aug [consulté le 23/01/2015];54(8):1591–601. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3700680&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

41. Rezvani AR, Storb RF. Prevention of graft-vs.-host disease. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2012 Aug [consulté le 31/01/2015];13(12):1737–50. Disponible sur: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3509175&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

42. Bianchi V, El Anbassi S. Onco-immunologie. Médicaments. Bruxelles : De Boeck Université ; 2012. p. 175-92.

43. Ram R, Storb R. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. Leuk Lymphoma [Image sur Internet]. 2013 Aug [consulté le 23/01/2015];54(8):1591–601. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700680/figure/F1/

44. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Immuno-allergologie. Guide Pharmaco Clinique: GPC 2013. 3th ed. Reuil-Malmaison: Le moniteur des pharmacies; 2013. p. 967–1040.

45. Cellcept gélule. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 06/02/2015]. Disponible sur : www.thériaque.org

46. Certican comprimé. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 14/02/2015]. Disponible sur : www.thériaque.org

47. biomnis. Ciclosporine A [Internet]. 2012 [cité le 10/10/2014]. Disponible sur: http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CICLOSPORINE-A.pdf

48. Gaignard M. Rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance et les conseils associés aux traitements immunosuppresseurs chez le patient adulte transplanté hépatique [Internet]. UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé; 2014 [consulté le 20/11/2014]. p. 158. Disponible sur: http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20050550/2014PPHA1769/fichier/1769F.pdf

49. Chaudier R. Interactions plantes et médicaments post-greffe : participation à HEDRINE [Internet]. UJF faculté de pharmacie de Grenoble ; 2013 [consulté le 20/11/2014]. p. 115. Disponible sur: http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00858658

50. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014 [Internet]. 2014 [consulté le 18/01/2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf

51. Marr KA. Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2012 Jan 1 [consulté le 21/01/2014];2012(1):265–70. Disponible sur: http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/265.long

52. Aciclovir comprimé. Dans: Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 12/02/2015]. Disponible sur : www.theriaque.org

53. Valaciclovir. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 02/10/2014]. Disponible sur : www.theriaque.org

54. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Mycoses invasives en France: épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques. Bull Epidémiologique Hebd [Internet]. 2013;12-13:107–27. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire

55. Amphotéricine B. Dans : Vidal. Univadis. [Internet]. [consulté le 02/10/2014]. Disponible sur : www.univadis.fr

56. Fungizone. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 02/10/2014]. Disponible sur : www.thériaque.org

57. Fluconazole gélule. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 02/10/2014]. Disponible sur : www.thériaque.org

58. Noxafil. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 02/10/2014]. Disponible sur : www.thériaque.org

59. CMIT. Antifongiques. Maladies Infectieuses et Tropicales. 24th ed. Paris: Alinéa Plus; 2014. p. 103–6.

60. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients : a decade of prospective population-based surveillance. Bone Marrow Transplant [Internet]. Nature Publishing Group ; 2008 Apr 7 [consulté le 19/01/2015] ;41(8) :743-7. Disponible sur : http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705964

61. Bianchi V, El Anbassi S. Infectiologie. Médicaments. Bruxelles : De Boeck Université ; 2012. p. 111-64.

62. Bactrim Forte comprimé. Dans : Le Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque. [Internet]. [consulté le 06/02/2015]. Disponible sur : www.thériaque.org

63. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Infectiologie. Guide Pharmaco Clinique: GPC 2013. 3th ed. Reuil-Malmaison: Le moniteur des pharmacies; 2013. p.1052-254.

64. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ. Posaconazole exposure-response relationship : evaluating the utilityof therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2012 Jun 1 [consulté le 23/12/2014] ;56(6) :2806-13. Disponible sur : http://aac.asm.org/content/56/6/2806.full#T3

65. Agence de la biomédecine. Activité de greffe [Internet]. 2011 [consulté le 06/01/2015]. Disponible sur : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/cellules/03-greffe/pdf/greffe.pdf

66. Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation [Internet]. 2007 [consulté le 06/01/2015]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

67. European Group for Blood en Marrow Transplantation. L'observance aux traitements anticancéreux [Internet]. 2012 [consulté le 14/02/2015]. Disponible sur : http://www.ebmt.org/Contents/Search/Results.aspx?k=observance&s=All%20Sites

68. Sabatâe E, World Health Organization. Adherence to Long-term Therapies : Evidence for Action. World Health Organization ; 2003 [consulté le 07/01/2015] ; Disponible sur : http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

69. Dobremez V. Analyse de situation et évaluation de la faisabilité d'un programme éducatif individuel, auprès de patients sous thérapie anticancéreuse par voie orale [Internet]. UJF faculté de pharmacie de Grenoble ; 2013 [consulté

le 04/02/2015]. p 146. Disponible sur : http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00874346

70. Lagrange F. Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides : états des connaissances [Internet]. Elsevier Masson SAS ; 2010 [consulté le 15/01/2015]. Disponible sur : http://www.bing.com/search?q=Lagrange+F+deconditionnement+formes+orales+eches&form=PRASUS&pc=ASU2JS&refig=a7ceb4508ce34b06a306aa0a237751a0&pq=lagrange+f+deconditionnement+formes+orales+eches&sc=0-11&sp=-1&qs=n&sk=

Annexes

Annexe 1 : Incidence des hémopathies malignes en France en 2012 :

| Tableau 1 |

Nombre de cas incidents estimés en France en 2012, médiane d'âge, taux d'incidence brut et standardisé monde en 2012, par sexe et par type d'hémopathie maligne

Hémopathie maligne	Codes morphologiques CIM-O-3	Nombre de cas incidents estimés en France en 2012			Médiane d'âge au diagnostic (années)		Taux d'incidence brut en France en 2012*		Taux d'incidence standardisé en France en 2012 **		Sexe-ratio
		Total	H	F	H	F	H	F	H	F	H/F
Lymphome de Hodgkin classique											
Lymphome de Hodgkin classique	96503 à 96553, 96613 à 96673	1 880	1 033	847	42	32	3,3	2,6	3,0	2,7	1,1
Lymphomes non hodgkiniens											
Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytique	96703, 98233	4 464	2 696	1 768	71	74	8,7	5,4	4,4	2,2	2,0
Lymphome folliculaire	(≥96903 & ≤96983)	2 530	1 303	1 227	64	66	4,2	3,7	2,5	2,1	1,2
Lymphome diffus à grandes cellules B	96783, 96793, 96803, 96843	4 096	2 463	1 633	69	74	8,0	5,0	4,5	2,2	2,0
Lymphome du manteau	96733	659	491	168	74	74	1,6	0,5	0,8	0,2	4,0
Lymphome de la zone marginale	96893, 96993, 97643	1 772	866	906	70	74	2,8	2,8	1,5	1,2	1,3
Myélome multiple & plasmocytome	(≥97313 & ≤97343)	4 888	2 561	2 327	72	75	8,3	7,1	4,2	2,9	1,4
Lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström	97613, 96713	1 247	800	447	73	74	2,6	1,4	1,3	0,6	2,2
Lymphome T/NK à cellules matures	(≥97003 & ≤97193) ou (97683, 98273, 98313, 98323, 98343, 99483)	1 419	870	549	67	66	2,8	1,7	1,7	1,0	1,7
Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	97273, 97283, 97293, 98353, 98363, 98373	810	487	323	17	22	1,6	1,0	1,9	1,2	1,6
Leucémies aiguës myéloïdes											
Leucémie aiguë myéloïde	98403, 98603, 98613, 98663, 98673, 98703, 98713, 98723, 98733, 98743, 98913, 98953, 98963,98973, 99103, 99203, 99303, 99313, 98053, 99843	2 791	1 381	1 410	71	71	4,5	4,3	2,6	2,3	1,1
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire	98663	193	89	104	57	57	0,3	0,3	0,2	0,2	1,0
Syndromes myéloprolifératifs chroniques											
Leucémie myéloïde chronique	98633, 98753, 98763	807	476	331	62	64	1,5	1,0	1,0	0,6	1,7

Annexe 2 : Immunophénotypage des LAL

LAL de type B	**Ag de la lignée B: CD19, CD22 (s/c), cCD79a**	**CD10**	**cμ**	**s Ig**
B-I (Pro-B)	+	-	-	-
B-II (Common ALL)	+	+	-	-
B-III (Pre-B)	+	±	+	-
B-IV (Mature B)	+	±	±	+
LAL de type T	**cCD3, CD7**	**CD2, CD5, CD4 et/ou CD8***	**CD1 a**	**sCD3**
T-I (Pro-T)	+	-	-	-
T-II (Pre-T)	+	+	-	-
T-III (thymocytes corticaux)	+	+	+	+/-

T-IV (Mature T)	**+**	**+**	**-**	+
		[CD4+ ou CD8+]		

Groupe a : TCR α/β +

Groupe b : TCR γ/δ +

Annexe 3 : Classifications OMS 2008 et FAB des leucémies aiguës :

OMS 2008	FAB
Groupe avec anomalies cytogénétiques récurrentes	
LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1	LAM avec maturation (LAM2 – FAB)
LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA	LA à promyélocytes (LAM3 – FAB)
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16 ;16)(p13.1q22) ; CBFB-MYH11	LA Myélomonocytaire aiguë avec éosinophiles anormaux (LAM4eo – FAB)
LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL	LA Monoblastique (LAM5 – FAB)
LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214	LAM avec maturation et excès de basophiles (LAM2 – FAB)
LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1	LAM avec mégacaryocytes anormaux (voir LA à mégacaryocytes)
LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1	LA mégacaryoblastique (LAM7 – FAB)
Entités provisoires : LAM avec mutation NPM1 LAM avec mutation CEBPA	Divers types de LAM (souvent LA sans maturation, myélomonocytaires ou monoblastiques)
Groupe avec anomalies associées aux myélodysplasies	
- Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique - Ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies - Ou présentant une dysplasie sur > 50% des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes	Divers types morphologiques : souvent LAM sans ou avec maturation, ou LA myélomonocytaires
Groupe des LAM post chimiothérapie	
Une seule entité quel que soit le traitement	Divers types morphologiques : souvent LAM sans ou avec maturation ou LA myélomonocytaires
Groupe sans spécification particulière	
LAM avec différenciation minime	LAM 0 – FAB
LAM sans maturation	LAM 1 – FAB
LAM avec maturation	LAM 2 – FAB
LA myélomonocytaire	LAM 4 – FAB
LA monoblastique / monocytaire	LAM 5 – FAB
LA érythroïde : LA érythroïde pure Erythroleucémie, érythroïde/myéloïde	LAM 6 – FAB
LA mégacaryoblastique LAM à composante basophile LA (panmyélose aiguë) avec myélofibrose	LAM 7 – FAB

Annexe 4 : Classification des leucémies aiguës lymphoblastiques selon OMS 2009 :

8) Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques B

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes : • Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec (t9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH

• Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3 - PBX1

9) Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T

Remarques concernant les LAL :

- le terme leucémie ou lymphome peut être employé indifféremment, selon le type de présentation initial de la maladie, mais dans les 2 situations, le même type de blaste est en cause

- la LAL de type Burkitt (LAL3 - FAB) est appelée lymphome de Burkitt et incluse parmi les tumeurs à cellules B matures (OMS 2001 et 2008)

Annexe 5 : Classification pronostic des LAM selon l'ELN (European Leukemia Net)

Groupes pronostiques	Caractéristiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* Mutation *NPM1* sans *FLT3*-ITD (caryotype normal) Mutation *CEBPA* (caryotype normal)
Intermédiaire I	Mutation *NPM1* et *FLT3*-ITD (caryotype normal) *NPM1* sauvage et *FLT3*-ITD (caryotype normal) *NPM1* sauvage sans *FLT3*-ITD (caryotype normal)
Intermédiaire II	t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL* Anomalies cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables
Défavorable	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1* t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214* t(v;11)(v;q23); réarrangement *MLL* -5 ou del(5q); -7; abnl(17p); caryotype complexe (≥ 3 anomalies à l'exclusion des anomalies récurrentes de la classification OMS)

Annexe 6 : Extrait du calendrier vaccinal spécifique aux patients immunodéprimés ou asplénique :

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés comme en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires secondaires				
Patients infectés par le VIH	• BCG • Fièvre jaune[1, 2] • Grippe vivant atténué[1] • ROR[1] • Varicelle[1]	• Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Hépatite A[2] (co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, HSH et toxicomanie parentérale) • Hépatite B[3] • Pneumocoque	• Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • *Haemophilus influenzae* b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus	Si possible, attendre que la charge virale VIH soit indétectable pour vacciner (meilleure immunogénicité).
Patients **en attente de transplantation** d'organe solide	• BCG • Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. Effectuer ces vaccinations au moins de 2 à 4 semaines avant la transplantation	• Grippe saisonnière • Hépatite A[2] (hépatopathie chronique) • Hépatite B[3] • Pneumocoque • ROR[2] • Varicelle[2]	• Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • *Haemophilus influenzae* b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus • Fièvre jaune[4]	Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique pour une meilleure immunogénicité.
Patients **transplantés** d'organe solide	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	• Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Hépatite A[2] (hépatopathie chronique) • Hépatite B[3] • Pneumocoque	• Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • *Haemophilus influenzae* b • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus	Vaccinations à réaliser après un délai minimum de 6 mois après la greffe.
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 2 ans après la greffe	• Grippe saisonnière (vaccin inactivé) à vie • *Haemophilus influenzae* b • Pneumocoque[5] • Méningocoque ACYW et B	• Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche[6] • Hépatite B • Papillomavirus	Recommandations identiques quel que soit le type de greffes de CSH.

Annexe 7 : Livret des traitements de l'allogreffe

Patient : _____

Remis par : _____ Date : _____

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE
BP217- 38043 GRENOBLE CEDEX 09 - Tel 04 76 76 75 75 – N° FINESS 380780080

POLE DE CANCEROLOGIE - SECTEUR HEMATOLOGIE
Responsable médical : Pr CAHN

Pôle Pharmacie : Dr L. Foroni
Responsable UF pharmacie clinique : Pr P.Bedouch

Soins intensifs Greffes et thérapie cellulaire 5éme étage Unité C
Dr CE Bulabois, Dr A Thiebaut, Dr A.Simon
Cadre de santé : P Canetto
Office infirmier **04 76 76 56 95**
Secrétariat 04 76 76 56 63
Fax : 04 76 76 56 61

Quels traitements après une allogreffe?



Document rédigé par O. Metral (étudiante en 5 ème année de pharmacie) : mars 2012
Validé par D. Charlety (Pharmacien)

Un traitement, pourquoi ?

❖ **Assurer la prise de la greffe :**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un processus non exempt de risques. Il existe deux sortes de complications :

- D'une part votre système immunitaire peut tenter de détruire le greffon : c'est le **rejet de greffe.** Il est très rare aujourd'hui.
- D'autre part, le greffon va réagir contre vos cellules en les attaquant : c'est la **maladie du greffon contre l'hôte**, appelée GVH. C'est une réaction normale et même souhaitable car elle permet de détruire les dernières cellules cancéreuses.

Pour éviter ces complications vous devrez suivre un traitement dès votre sortie de l'hôpital : il s'agit d'une association de deux immunosuppresseurs (Neoral®, Myfortic®, Cellcept® ou Prograf®).

Il s'agit d'un traitement lourd, contraignant, qui peuvent avoir des effets indésirables et que vous devrez suivre pendant **au moins 6 mois** et seul votre hématologue pourra décider de l'arrêt du traitement ou de sa poursuite.

Il s'agit d'un traitement **extrêmement efficace** qui augmente considérablement les chances de succès thérapeutique.

Il est très important de bien prendre ces traitements correctement pour en assurer une concentration continue dans le sang, afin d'éviter un :

- **Sous-dosage :** risque de rejet ou de poussées de GvHD,
- **Surdosage :** risque d'apparition des effets toxiques des médicaments (infections, insuffisance rénale,…).

Pour que les dosages soient interprétables, il est impératif de ne pas prendre votre immunosuppresseur le matin de la consultation en Hôpital de Jour.

Vous devez les prendre juste après la prise de sang à l'hôpital, venez donc avec vos comprimés que vous prendrez juste après.

❖ **Limiter le risque infectieux :**

Votre **système immunitaire (représenté par certaines cellules sanguines du greffon) est encore faible** car celles ci s'installent tout doucement à apprennent à reconnaître les microbes et à les combattre ; de plus il est partiellement affaibli par les médicaments immunosuppresseurs.

Pour éviter ce risque d'infections, votre traitement se compose de médicaments **anti-infectieux** :

Ils agissent en luttant contre les micro-organismes infectieux (=microbes) : **bactéries (antibiotiques), virus (antiviraux), champignons (antifongiques) et parasites (antiparasitaires).**

Votre sensibilité aux infections perdurera aussi longtemps que vous serez sous traitement immunosuppresseur. Les anti-infectieux ne seront donc interrompus qu'à l'arrêt des immunosuppresseurs, soit **au moins 6 mois** après la greffe.

Vous pouvez vous munir d'un **pilulier**, il facilitera votre gestion du traitement en permettant de préparer vos prises pour la semaine. On les trouve en pharmacie (non remboursés).



Des effets indésirables ?

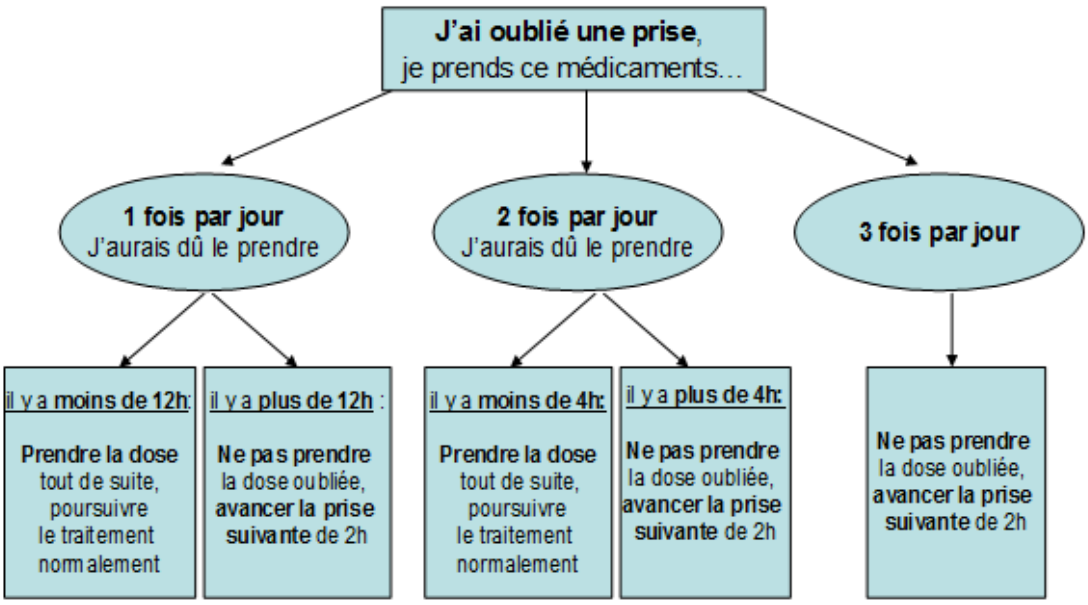
Ce traitement peut engendrer certains effets indésirables, qui diminueront avec le temps :

Effet indésirable possibles	Signes	Démarche à adopter
Risque infectieux 	Fièvre++ Diarrhées Toux, Rougeurs sur la peau Sensation de brûlure quand vous urinez	La fièvre est l'un des premiers signes d'une infection. **Vous devrez donc mesurer votre température 2 fois par jour.** Vous pouvez prendre votre température : ❖ **Sous le bras** (température axillaire), ❖ **Dans l'oreille** (température tympanique). Vous ne devez surtout pas prendre la température au niveau de l'anus (température rectale). Vous devez consulter un médecin dans les plus brefs délais si : Vous avez **2 mesures successives de température supérieures à 38°C,** Ou si vous avez **une mesure de température supérieure à 38,5°C.** De même, vous devez consulter un médecin dans tous les cas suivants : **diarrhées, toux, apparition de rougeurs sur la peau, sensation de brûlure quand vous urinez**.
Toxicité rénale		Boire au moins **2 litres d'eau par jour.**

Toxicité cutanée 	Votre traitement peut favoriser l'émergence de **coups de soleil**, **brulures**, et l'apparition de **tumeurs cutanées à long terme** mais le risque est maitrisable.	-Evitez de sortir en milieu de journée lorsque le soleil est intense, -Portez des vêtements à manches longues + casquette ou chapeau + lunettes de soleil, même si vous êtes sous un parasol ou que le temps est couvert. Il est parfois nécessaire d'utiliser des vêtements spécifiques anti-UV, -Appliquez un écran solaire de protection maximale (=**SPF 50+**) sur les zones non couvertes, -L'exposition aux lampes de bronzage à UV est strictement interdite.
Hypertension 	Tension artérielle pouvant augmenter	Surveiller la consommation en **sel** : ne pas resaler les plats, limiter la consommation de plats préparés industriellement, charcuteries, biscuits apéritifs, … Il faut également, dans la mesure du possible, pratiquer une activité physique progressive (marcher 10min par jour puis passer petit à petit à 30 min) et perdre du poids si cela s'avère nécessaire.
Hypertrichose 	**Accroissement possible de la pousse des poils**. s'observe notamment chez les femmes au niveau du visage et des avant-bras.	Ce phénomène est **réversible** à l'arrêt du traitement, il est déconseiller d'utiliser un rasoir car il aggrave la pilosité.
Gingivopathie 	Gonflement des **gencives** avec rougeurs et douleurs	On peut prévenir ce phénomène en ayant une bonne hygiène dentaire : brossage des dents avec une brosse souple après chaque repas, soit au moins 3 fois par jour. Chaque brossage des dents sera suivi d'un bain de bouche aux bicarbonates.
Trouble des extrémités 	**Tremblements des extrémités**, des pieds mais surtout des mains	Ces tremblements apparaissent le plus souvent en début de traitement et **s'atténuent rapidement.** Des exercices comme l'**écriture** peuvent permettre de maîtriser ces tremblements.

J'ai oublié de prendre un médicament, que faire ?

Pas de panique, suivez les instructions de cet organigramme et surtout ne doublez jamais la prise qui suit un oubli, vous pourriez faire un surdosage.



Puis-je prendre d'autres médicaments/compléments ?

Certains médicaments sont à proscrire :

- les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (ce sont des médicaments contre la douleur, certains d'entre eux sont vendus sans prescription médicale !

Ex : l'aspirine (ASPRO®, ASPEGIC®…), l'ibuprofène (ADVIL®, NUROFEN®..), kétoprofène (PROFENID®), VOLTARENE®, NEXEN®...

- Il faut **éviter de prendre du paracétamol** (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, DIANTALVIC®, EFFERALGAN®…) sans avis de votre médecin, et sans avoir pris votre température juste avant, car cela peut masquer la fièvre.
- Le **jus de pamplemousse** est contre indiqué avec la ciclosporine et les immunosuppresseurs car il fait augmenter de façon très importante le taux de ciclosporine dans le sang.



- Certains médicaments à base de plantes, comme le **millepertuis,** peuvent interagir avec les immunosuppresseurs. Le millepertuis fait diminuer le taux de ciclosporine dans le sang. Les plantes sous formes de comprimés, infusions, gouttes ne sont donc pas anodines. Il faut donc **éviter la phytothérapie et les huiles essentielles**.
- Certains antibiotiques,
- Certains médicaments contre le cholestérol,
- etc, …

Eviter donc l'automédication et **interrogez bien votre médecin ou votre pharmacien** avant de prendre tout nouveau médicament.

Annexe 8 : Exemple de plan de prise

PLAN de PRISE (attention, ceci n'est pas une ordonnance) - Version X - 30/12/2013

Médicaments M. / Mme	Petit Déjeuner			Déjeuner			Dîner			Soir	Commentaires	Objectifs
Voie orale uniquement	Avant	Pdt	Après	Avant	Pdt	Après	Avant	Pdt	Après	Soir		
NEORAL® Ciclosporine 100mg		1 gél 100mg						1 gél 100mg			**Espacer les prises de 12h A prendre toujours de la même façon par rapport au repas**	Immunosuppresseur
(MYCOPHENOLIQUE ACIDE)		2 cpr			2 cpr			2 cpr			**au même moment/repas**	Immunosuppresseur
CLAMOXYL® 500mg Amoxicilline		1 cp			1 cp			1 cp			Pendant ou après le repas	Antibiotique, en prévention
BACTRIM FORTE®	**1 cp les lundi, mercredi et vendredi matin**										Pendant le repas	Contre les parasites, en prévention
LEDERFOLINE® 15mg	1 cp les lundi, mercredi et vendredi matin										A prendre en même temps que le Bactrim® Supplémentation en vitamine	
ZELITREX 500mg Valaciclovir		1 cp						1 cp			Avant, pendant ou après le repas	Contre les virus, en prévention
Fluconazole 200 mg gélule					2 gél soit 400mg						Pendant le repas	Prévention des candidoses
Paroxétine 20mg		1 cp										Antidépresseur
MAG 2 1,5G/10ML sol buv amp		3 amp			3 amp			3 amp			Prise pendant ou après les repas	Apport de magnésium
DIFFU-K® 600mg					1 gél						Surveillance dosage Potassium	Supplémentation en Potassium
Doliprane® **500mg** Paracétamol		**2cp= 1000mg**			2 cpr			2 cpr			Uniquement si : douleurs ou fièvre Ne pas dépasser 4g en 24 heures, respecter un intervalle de 8h entre les prises	Antalgique et antipyrétique Attention : masque la fièvre et donc les 1iers signes d'infection
INEXIUM 20mg								1cp				Protection de l'estomac
Bicarbonate Sodium 1,4%			1 Bain de bouche			Bain de bouch			1 Bain de bouche	1 Bain de bouche	Bains de bouche après chaque repas + coucher, **avant Fungizone**	Prévention des pathologies buccales (gingivopathies…)
Amphotéricine B FUNGIZONE 10% susp buv			1 Bain de bouche			1 Bain de bouch e			1 Bain de bouche	1 Bain de bouche	Bains de bouche après chaque repas + coucher, **après Bicarbonate**	Prévention des candidoses
Lacrifluid 0,13% collyre ophtalmique		1 goutte			1 goutte			1 goutte			Administrer à intervalles réguliers	Traitement symptomatique du syndrome de l'oeil sec.

Réalisé parD.Charléty, pharmacien, 14janvier2014

Annexe 9 : Questionnaire patients

CHU de Grenoble

Questionnaire élaboré en vue de l'évaluation des connaissances et des besoins des patients greffés de moelle osseuse.

Madame, Monsieur,

Ce questionnaire a été élaboré dans le but d'apprécier votre approche du traitement post-greffe, et vos besoins liés aux médicaments prescrits. Vos réponses nous permettront de mieux adapter l'aide que nous pouvons vous apporter.

Merci de bien vouloir consacrer quelques minutes à le remplir. Il fera l'objet d'un traitement statistique.

Il n'y a pas de réponses « vraies » ou de réponses « fausses », l'important pour nous, c'est d'évaluer ce que vous avez compris de l'information donnée sur votre traitement et la manière dont vous l'appréhendez.

La confidentialité sera garantie et les données seront anonymes.

En vous remerciant de votre collaboration, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos sincères salutations

A Grenoble, le ____/_____/_____

Cochez la case de votre choix

1) **Les immunosuppresseurs** :

a) Permettent de prévenir le risque de rejet et de GVH oui☐ non☐ ne sais pas☐

b) Sont indispensables après la greffe oui☐ non☐ ne sais pas☐

c) Je les prendrai toute ma vie oui☐ non☐ ne sais pas☐

2) **Les immunosuppresseurs** :

a) La survenue d'effets indésirables peut conduire à des modifications de mon traitement par le médecin oui☐ non☐ ne sais pas☐

b) Les surdosages en médicaments peuvent provoquer des effets indésirables oui☐ non☐ ne sais pas☐

c) Les sous-dosages peuvent augmenter le risque de rejet et de GVH entre mon organisme et le greffon oui☐ non☐ ne sais pas☐

3) **Le traitement anti-infectieux** :

a) Je peux arrêter la prise d'anti-infectieux si des effets indésirables surviennent oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

b) Je ne dois en aucun cas l'arrêter de moi-même oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

c) Ce traitement reste indispensable pendant le traitement immunosuppresseur oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

4) **Le pamplemousse** (fruit ou jus) :

a) A une influence sur les médicaments que je prends oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

5) **Le jour de ma consultation hebdomadaire** :

a) On va doser le taux résiduel de certains médicaments dans le sang (immunosuppressseurs, Noxafil®….) oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

b) Le résultat de ce dosage peut entrainer un changement de posologie de certains médicaments oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

c) Ce jour - là je dois prendre mes médicaments après la prise de sang oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

6) **Dans laquelle ou lesquelles de ces situations dois-je contacter impérativement mon médecin** :

a) Température supérieure à 38 °C oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

b) Toux oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

c) Douleurs lorsque j'urine oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

7) Les effets indésirables du traitement :

a) Je dois éviter de m'exposer au soleil durant le traitement oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

b) Il peut y avoir des tremblements dans les extrémités des membres oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

c) Il peut ne pas y avoir d'effets indésirables oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

8) Augmentation des besoins en magnésium :

a) Le taux sanguin de magnésium peut se retrouver diminué par le NEORAL® oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

b) Je peux éviter ce déficit en me supplémentant oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

c) Un taux diminuer peut provoquer des crampes notamment oui ☐ non ☐ ne sais pas ☐

II) Questions sur vous et votre traitement

Cocher la case qui semble vous correspondre

	Oui	Plutôt	Non	Sans avis
Mon traitement est trop contraignant au quotidien				
Mon traitement a plus d'effets secondaires que bénéfiques				
Je comprends l'intérêt de mon traitement				
J'ai peur de devoir le prendre toute ma vie				
J'ai peur de ne pas arriver à gérer les éventuels effets indésirables du traitement				
Je me sens bien entouré pas l'équipe médicale et je suis bien informé à chaque visite à l'hôpital				
Je trouve le rôle du pharmacien important dans la compréhension de mon traitement				
Je gère bien mes prises au quotidien				
Il m'arrive d'oublier de prendre certains médicaments				

III) Questions ouvertes

1) Quelle est votre organisation au quotidien ? Préparez-vous seul vos médicaments ?

Utilisez-vous un pilulier ?

2) Quel(s) aspect(s) de votre traitement souhaiteriez-vous éclaircir ?

4

3) Y a t-il un médicament qui vous pose problème ?

Si oui, quel(s) médicament(s) quel(s) type(s) de problème(s) ?

4) Qu'attendriez-vous de la présence d'un pharmacien lors des consultations hebdomadaires ? (Mise en place d'un plan de prise ? Explications sur le traitement ?...

5) Selon vous, à quel moment, depuis votre prise en charge jusqu'à la mise en place du traitement, serait-il le plus judicieux de vous remettre le livret informatif sur les traitement de l'allogreffe ?

1-Au tout début de votre prise hospitalisation ?

2-Quelques jours avant votre sortie d'hôpital ?

Autres commentaires :

Evaluation des besoins, relatifs aux traitements, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Grenoble.

Résumé :

L'allogreffe de CSH constitue, actuellement, une solution curative pour certaines hémopathies malignes, comme les leucémies aiguës. Néanmoins, l'allogreffe est accompagnée d'un traitement lourd et contraignant, qui a pour but de prévenir les complications immunologiques et infectieuses pendant les suites de la greffe. Etant indispensable à la réussite de l'allogreffe, ce traitement doit être pris correctement par le patient qui doit en avoir compris l'importance et les objectifs. L'adhésion thérapeutique et l'observance doivent être une priorité pour ce type de traitement chronique. Nous avons voulu connaître les besoins, autour de ce traitement, des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH au CHU de Grenoble, dont le service ne dispose pas d'un programme ETP. Grâce à des entretiens patients semi-directifs, nous avons pu identifier certains de ces besoins. Il semblerait que les interventions du pharmacien auprès des patients ne soient pas régulières et que des améliorations dans l'élaboration et le suivi des plans de prise pourraient être envisageables. Des problèmes autour des modalités d'administration et de l'aspect galénique de certains médicaments, ont aussi été évoqués. Peut-être pourrait-on réévaluer la place du pharmacien dans le suivi du patient greffé, ou encore, repenser le moment de remise, l'élaboration et le suivi de certains outils d'aide aux patients. Le pharmacien d'officine pourrait aussi avoir un rôle à jouer en collaboration avec le pharmacien hospitalier. Des solutions concrètes pourront être avancées dans des travaux futurs, pour tenter d'améliorer la prise en charge et le suivi de ces patients.

Mots clés : -Besoins -Cellules souches hématopoïétiques -Immunosuppresseurs -Allogreffe -Suivi patient -Adhésion thérapeutique