



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

2016

THESE n° 13-2016

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE 31 MAI 2016

Par **DELPHINE HOEGY**

Née le 18 MARS 1989 à CHALONS-EN-CHAMPAGNE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**THERAPEUTIQUE POST-ALLOGREFFE PEDIATRIQUE DE MOELLE OSSEUSE :
ANALYSE QUALITATIVE DES REPRESENTATIONS DES PARENTS**

JURY

PRESIDENTE : Mme Catherine RIOUFOL, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

MEMBRES : Mme Audrey JANOLY-DUMENIL, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Mme Nathalie BLEYZAC, Praticien Hospitalier

Mme Kamila KEBAILI, Praticien Hospitalier

Mr Benoît ALLENET, Professeur des universités - Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

2016

THESE n° 13-2016

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE 31 MAI 2016

Par **DELPHINE HOEGY**

Née le 18 MARS 1989 à CHALONS-EN-CHAMPAGNE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THERAPEUTIQUE POST-ALLOGREFFE PEDIATRIQUE DE MOELLE OSSEUSE :
ANALYSE QUALITATIVE DES REPRESENTATIONS DES PARENTS

JURY

PRESIDENTE : Mme Catherine RIOUFOL, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

MEMBRES : Mme Audrey JANOLY-DUMENIL, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Mme Nathalie BLEYZAC, Praticien Hospitalier

Mme Kamila KEBAILI, Praticien Hospitalier

Mr Benoît ALLENET, Professeur des universités - Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directrice : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice: Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine Directeur : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directrice : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU - PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU - PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU - PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU - HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU - PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

• **QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES - STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU - PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU - PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU - PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Émilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU - HDR)
Monsieur Hubert LINCET (MCU - HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section
Monsieur Benoît BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Catherine Rioufol,

je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Audrey Janoly-Dumenil,

je te remercie pour ton accompagnement bienveillant dans la réalisation de ma thèse, pour ton enthousiasme et ton énergie. Merci Audrey pour ton écoute, ton soutien et tes encouragements quotidiens. Trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Nathalie Bleyzac,

je te remercie d'avoir entendu mon envie de réaliser un travail à l'IHOP et d'avoir fait en sorte que cette envie se réalise. Merci Nathalie pour ton partage au quotidien qui me fait avancer, et pour ton investissement dans mes projets. Trouve ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

A Madame le Docteur Kamila Kebaili,

je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Benoît Allenet,

je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, eu égard à votre expertise sur le sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de l'IHOP : Aux médecins (Pr Y Bertrand, Dr C Bergeron, Dr C Renard, Dr L Tenenbaum, Dr K Kebaili, Dr N Garnier, Dr D Cuzzubo, Dr A Bertrand, Dr K Michaux, Dr J Toughza), aux cadres de santé et notamment à A Famery, aux infirmières et notamment à C Rochet, aux auxiliaires de puériculture et aux préparatrices en pharmacie,
un très grand merci pour votre aide précieuse qui a permis la réalisation de ce travail.

A l'équipe de recherche de l'EA 4129 Santé Individu Société (et notamment au Pr Y Matillon), je vous remercie pour votre soutien et l'enthousiasme que vous avez manifesté pour ce travail.

A l'équipe de Pharmacie Humanitaire Internationale 31 (et notamment à Philippe), pour votre ouverture d'esprit et votre humanité que je n'ai pas oubliées et qui m'aident à me remémorer de ne pas oublier d'où l'on vient...

Et bien sûr...

Aux parents de patients suivis à l'IHOP ayant accepté de participer à cette étude, je vous remercie de votre confiance qui a rendu ce travail possible.

A mes parents,

merci de croire en moi, de me laisser réaliser mes rêves et de les soutenir, même si la distance vous pèse. Pour votre amour qui m'accompagne chaque jour, merci !

A mes frères adorés,

pour l'inspiration que vous m'apportez, pour nos fou-rires et ces bons moments passés, présents et futurs, merci.

A mes amis proches qui se reconnaîtront,

merci pour les longues discussions, votre écoute et votre soutien au quotidien, pour les fou-rires, pour les soirées et week-end mémorables, pour les voyages, et pour tous ces bons moments passés... qui se renouvèleront.

A mes cointernes (qui se reconnaîtront même si je ne citerai pas les noms malgré la pression...), merci pour ces supers semestres partagés ensemble, pour le quotidien hospitalier, pour les soirées, pour les congrès, pour les week-ends, tout ça tout ça ! (et pour m'avoir supporté pendant la réalisation de ma thèse bien sûr...)

A lui,

pour ton regard...

Et surtout...

Aux patients et leurs aidants, de l'IHOP et d'ailleurs, que j'ai rencontré ou que je rencontrerai, merci pour votre partage et votre confiance ! Vous m'apprenez de la vie un peu plus chaque jour...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	1
LISTE DES TABLEAUX.....	1
ABREVIATIONS	2
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	6
1. ALLOGREFFE PEDIATRIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES	7
1.1 Définition.....	7
1.2 Epidémiologie	7
1.3 Indications en pédiatrie.....	8
1.3.1 Hématologie maligne.....	8
1.3.2 Hématologie non maligne.....	8
1.3.3 Hors hématologie.....	8
1.4 Types de greffon.....	8
1.4.1 Prérequis immunologiques.....	8
1.4.2 Prérequis génétiques	9
1.4.3 Compatibilité et origine	9
1.5 Complications.....	10
1.5.1 Toxiques.....	10
1.5.1.1 Maladie veino-occlusive du foie	10
1.5.1.2 Mucite	11
1.5.1.3 Autres.....	11
1.5.2 Infectieuses.....	11
1.5.2.1 Bactériennes.....	12
1.5.2.2 Virales	13
1.5.2.3 Fongiques.....	13
1.5.2.4 Parasitaires	14
1.5.3 Immunologiques.....	14
1.5.3.1 GVH aiguë.....	14
1.5.3.2 GVH chronique.....	15
1.5.3.3 Non prise de greffe	15
1.6 Parcours de soin.....	16
1.6.1 Avant l'allogreffe de CSH	16
1.6.2 Jusqu'à l'allogreffe de CSH	16
1.6.3 La greffe	17
1.7 Thérapeutique post-allogreffe.....	17
1.7.1 L'antibioprophylaxie.....	17
1.7.2 L'immunosuppression : la ciclosporine.....	17
1.7.2.1 Pharmacodynamie, effets indésirables et pharmacocinétique.....	18
1.7.2.1.1 Pharmacodynamie	18
1.7.2.1.2 Effets indésirables	18
1.7.2.1.3 Pharmacocinétique	19

1.7.2.2 Variabilité pharmacocinétique	19
1.7.2.3 Adaptation des posologies : méthode bayésienne	20
2. L'ADHESION MEDICAMENTEUSE EN PEDIATRIE.....	22
2.1 Définition	22
2.2 Méthodes de mesure	22
2.3 Facteurs influençant l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie.....	23
2.3.2 Les médicaments.....	24
2.3.3 Les facteurs sociodémographiques	25
2.3.4 Le patient	26
2.3.4.1 Déterminants internes	26
2.3.4.2 Déterminants externes	27
2.3.5 Le système de soins.....	28
2.4 Chiffres d'adhésion en pédiatrie.....	29
2.5 Enjeux de l'adhésion médicamenteuse en post-allogreffe de CSH.....	29
Tableau I : Adhésion médicamenteuse en hématologie maligne pédiatrique	31
Tableau II: Adhésion médicamenteuse en hématologie non-maligne pédiatrique	33
Tableau III : Adhésion médicamenteuse après une transplantation pédiatrique	34
2.5 Un moyen d'améliorer l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie : l'Education Thérapeutique du Patient.....	38
2.5.1 Concept.....	38
2.5.2 Démarche	39
2.5.3 Problématique spécifique de l'ETP en pédiatrie	40
2.5.4 Impact de l'ETP sur l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie	41
3. EXPLORER LES REPRESENTATIONS DES PATIENTS ET DES AIDANTS	43
3.1 Définition.....	43
3.2 Un prérequis à l'Education Thérapeutique du Patient	43
3.2 Méthodes d'analyse	44
3.2.1 Recherche quantitative	44
3.2.2 Recherche qualitative.....	45
3.2.2.1 Analyse manuelle.....	45
3.2.2.2 Analyse par logiciel.....	46
3.3 Analyse qualitative des représentations des patients en pédiatrie	46
Tableau IV : Représentations des patients après une transplantation pédiatrique.....	48
3.4 Analyse qualitative des représentations des aidants naturels d'enfants.....	50
Tableau V : Représentations des aidants après une transplantation pédiatrique de CSH.....	52
PARTIE EXPERIMENTALE :	54
THÉRAPEUTIQUE POST-ALLOGREFFE PÉDIATRIQUE DE MOELLE OSSEUSE : ANALYSE QUALITATIVE DES REPRÉSENTATIONS DES PARENTS.	54
1. Contexte et objectifs de l'étude.....	55
2. Matériels et méthodes.....	57
2.1 Choix du type d'étude	57
2.2 Guide pour l'analyse des représentations	57
2.3 Questionnaire d'évaluation du <i>Livret Néora</i> ^R	58

2.3 Population.....	59
2.3.1 Recrutement des participants	59
2.3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des participants	59
2.4 Conduite de l'entrevue avec les participants.....	60
2.4.1 Proposition	60
2.4.2 Déroulement.....	60
Figure 1 : Conduite de l'entrevue avec les participants	61
2.5 Analyse des résultats.....	62
2.5.1 Entretiens semi-dirigés	62
2.5.2 Questionnaire d'évaluation du Livret Néoral ^R	62
2.6 Ethique	62
2.7 Calendrier de l'étude.....	63
Tableau VI : Calendrier de l'étude.....	63
3. Résultats	64
3.1 Caractéristiques sociodémographiques des participants	64
3.2 Représentations des parents d'enfants en post-allogreffe de CSH.....	65
3.2.1 La greffe	65
Figure 2 : Modèle théorique des représentations des parents de l'allogreffe de CSH	68
3.2.2 Le traitement post-greffe.....	68
Figure 3 : Modèle théorique des représentations des parents du traitement post-greffe de CSH	72
3.2.3 « Famille-fratrie-entourage ».....	72
Figure 4 : Modèle théorique des représentations des parents de la « Famille-fratrie-entourage » ...	75
3.2.4 Le système de soins.....	75
Figure 5 : Modèle théorique des représentations des parents du système de soins	79
3.3 Identification de facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse.....	80
Tableau VII : « Freins » et « Leviers » à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe pédiatrique de CSH.....	80
3.4 Evaluation du <i>Livret Néoral</i> ^R	81
3.5 Identification des besoins en informations et en éducation	83
Figure 6 : Propositions d'amélioration des modalités de communication de l'information aux familles	84
4. Discussion	85
4.1 Discussion de la méthode	85
4.2 Discussion des résultats.....	86
5. Conclusion et perspectives	92
CONCLUSIONS GENERALES	93
BIBLIOGRAPHIE	97
ANNEXES.....	113
Annexe I : Le <i>Livret Néoral</i> ^R	114
Annexe II : Guide d'entretien des entretiens semi-dirigés	118

Annexe III : Grille de recueil des données sociodémographiques du participant	119
Annexe IV : Questionnaire d'évaluation du <i>Livret Néoral^R – 1^{ère} version</i>.....	120
Annexe V : Questionnaire d'évaluation du <i>Livret Néoral^R – 2^{ème} version</i>	124
Annexe VI : Formulaire de consentement du participant	126
Annexe VII : Caractéristiques des participants	127
Annexe VIII: Revue de la littérature soumise en mai 2016 - Pediatric Transplantation.....	128

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Conduite de l'entrevue avec les participants.....	61
Figure 2 : Modèle théorique des représentations des parents de l'allogreffe de CSH.....	68
Figure 3 : Modèle théorique des représentations des parents du traitement post-greffe de CSH.....	72
Figure 4 : Modèle théorique des représentations des parents de la « Famille-fratrie-entourage ».....	75
Figure 5 : Modèle théorique des représentations des parents du système de soins.....	79
Figure 6 : Propositions d'amélioration des modalités de communication de l'information aux familles.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Adhésion médicamenteuse en hématologie maligne pédiatrique.....	31
Tableau II: Adhésion médicamenteuse en hématologie non-maligne pédiatrique.....	33
Tableau III : Adhésion médicamenteuse après une transplantation pédiatrique.....	34
Tableau IV : Représentations des patients après une transplantation pédiatrique.....	48
Tableau V : Représentations des aidants après une transplantation pédiatrique de CSH.....	52
Tableau VI : Calendrier de l'étude.....	63
Tableau VII : « Freins » et « Leviers » à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe pédiatrique de CSH.....	80

ABREVIATIONS

ADV :	Adénovirus
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
BKV :	BK virus
CsA :	Ciclosporine
CMH :	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CMV :	Cytomégalovirus
CNIL :	Commission Nationale de l’Informatique et des Liberté
CSH :	Cellules Souches Hématopoïétiques
CYP3A4 :	Cytochrome P450 3A4
DICS :	Déficits Immunitaires Combinés Sévères
EBV :	Epstein Barr Virus
ETP :	Education Thérapeutique du Patient
GVH :	Graft Versus Host
GVL :	Graft Versus Leukemia
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDJ :	Hôpital de Jour
HLA :	Human Leukocyte Antigen
HSV :	Herpès Simplex Virus
ICT :	Irradiation Corporelle Totale
IgG :	Immunoglobulines G
IHOP :	Institut d’Hématologie et d’Oncologie Pédiatrique
IL-2 :	Interleukin-2
INPES :	Institut National de Prévention et Education pour la Santé
IS :	Immunosuppresseur
LAM :	Leucémie Aigüe Myéloïde
LAL :	Leucémie Aigüe Lymphoïde
LMMJ :	Leucémie Mono-Myélocytaire Juvénile
LMNH :	Lymphome Malin Non- Hodgkinien
LNH :	Lymphome Non Hodgkinien
LT4 :	Lymphocyte T4
LT8 :	Lymphocyte T8
LTreg :	Lymphocyte T régulateur
MEMS:	Medication Event Monitoring System
MPR:	Medication Possession Ratio
MVO :	Maladie Veino-Occlusive

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNSP : Programme National de Sécurité du Patient
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAL: Sérum Anti-Lymphocytaire
TMO : Transplantation de Moelle Osseuse
USP : Unité de Sang Placentaire
VZV : Virus Zona Varicelle

INTRODUCTION

L'allogreffe pédiatrique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou transplantation de moelle osseuse (TMO) est indiquée notamment dans des pathologies hématologiques. Elle est suivie par une thérapeutique immunosuppressive. Constituée essentiellement de ciclosporine, son respect est primordial pour le pronostic de la greffe et de la pathologie. L'éducation thérapeutique (ETP) est un moyen intéressant pour encourager et accompagner les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur prise en charge, comme l'adhésion médicamenteuse. Afin de comprendre celle-ci et pouvoir l'appréhender, explorer les représentations ou conceptions des patients de leur santé, maladie et thérapeutique et ainsi intégrer le rapport qu'a le patient à sa prise en charge, à son traitement médicamenteux et à l'ensemble de son environnement est essentiel. Il est le prérequis à toute action d'éducation.

Le travail expérimental proposé consiste en l'exploration des représentations de la thérapeutique en post-allogreffe de CSH auprès des aidants. En effet, en pédiatrie, la place de l'aidant c'est-à-dire du parent est centrale dans la prise en charge du patient et dans l'attitude d'adhésion médicamenteuse. Par une méthode de recherche qualitative le *verbatim* des parents sera recueilli puis analysé. Il permettra de dégager des facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse. Ce travail aura également pour objectif d'identifier des besoins spécifiques en information et en éducation. Ainsi, ils permettront de faire évoluer les supports d'information actuels et les modalités de communication de l'information aux familles. Ce travail servira pour l'élaboration de séances éducatives autour des médicaments, intégrées dans un programme complet d'ETP post-allogreffe pédiatrique de CSH.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. ALLOGREFFE PEDIATRIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

1.1 Définition

L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) est une thérapeutique utilisée dans des indications d'hématologie. Elle est également appelée greffe ou transplantation de moelle osseuse (TMO).

Il s'agit de remplacer la moelle osseuse du patient par des CSH d'un autre individu. Cette greffe permet la reconstitution hématopoïétique puis immunitaire par une moelle osseuse saine. La greffe allogénique ou allogreffe est la transplantation de CSH différentes de celle du patient, au contraire de la greffe de cellules autologues ou autogreffe qui est la greffe de CSH du patient lui-même.

Dans un premier temps il s'agit de détruire la moelle osseuse du patient, par chimiothérapie ou radiothérapie. Cette étape est appelée « le conditionnement de greffe », et permet d'éradiquer la moelle osseuse malade. Dans un second temps des CSH, le « greffon », sont administrés par voie veineuse. Un phénomène de « homing » va alors se produire c'est-à-dire que les CSH vont retourner dans la moelle osseuse du patient. Ainsi, ces cellules souches pluripotentes vont pouvoir mûrir dans la moelle osseuse du receveur pour devenir des cellules sanguines fonctionnelles des trois lignées hématopoïétiques : globules rouges, globules blancs et plaquettes [1-3].

1.2 Epidémiologie

En France, en 2015, 36 centres sont autorisés à réaliser des allogreffes de CSH, et parmi eux 20 centres réalisent des greffes pédiatriques (patients de moins de 18 ans), dont l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP) de Lyon [4].

En France également, en 2013, 4 757 patients adultes et enfants ont reçu une ou plusieurs injections de CSH soit 2 911 patients autogreffés (61%) et 1 846 patients allogreffés (39%) [4].

Les greffes de moelle osseuse de patients de moins de 18 ans représentent 15.7% des allogreffes en 2012, soit 264 allogreffes de CSH pour 254 patients [4]. A l'IHOP de Lyon, environ 30 allogreffes de CSH ont lieu par an.

1.3 Indications en pédiatrie

L'allogreffe de CSH est indiquée en pédiatrie dans des pathologies hématologiques malignes et non malignes, et d'autres indications comme des maladies métaboliques.

1.3.1 Hématologie maligne

En 2013, les indications malignes de l'allogreffe de CSH représentent 57,9% des indications d'allogreffe pédiatrique [4].

Les Leucémies Aigües Myéloïdes (LAM) ou Lymphoïdes (LAL) ainsi que les Leucémies Mono-Myélocytaires Juvéniles (LMMJ) et les Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens (LMNH) font partis de ces indications [1 -3 ; 5].

1.3.2 Hématologie non maligne

Les indications non malignes de la greffe allogénique de CSH sont des indications telles que l'aplasie médullaire idiopathique, l'anémie de Fanconi, la drépanocytose, la thalassémie, les porphyries, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), la granulomatose septique chronique, etc [1-3 ; 5].

1.3.3 Hors hématologie

L'allogreffe de CSH est indiquée dans d'autres pathologies non hématologiques et non malignes telles que les maladies métaboliques comme la maladie de Niemann-Pick [1-3 ; 5].

1.4 Types de greffon

Afin de comprendre les différents types de greffon possibles, rappelons quelques définitions d'immunologie et de génétique.

1.4.1 Prérequis immunologiques

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), ou Antigènes Leucocytaires Humain (HLA) sont des molécules présentes à la surface des cellules d'un organisme humain. Elles permettent l'identification des cellules du soi et du non-soi par le système immunitaire.

En effet, les cellules d'un même organisme portent à leur surface une molécule permettant de reconnaître ces cellules comme appartenant à ce même organisme. C'est le CMH de classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C. Certains globules blancs, comme les monocytes ou les macrophages, possèdent également une molécule de présentation d'éléments étrangers au corps. C'est le CMH de classe II : HLA-DRB1, HLA-DQB1. Ces molécules permettent de présenter les antigènes étrangers aux lymphocytes T [6].

1.4.2 Prérequis génétiques

Ces molécules du CMH ou HLA sont codées par des gènes, les « gènes HLA ». Chaque individu a deux allèles pour chaque « gène HLA ». Ceci est le « génotype HLA » de l'individu, qui exprime son « phénotype HLA ». Les différences génétiques entre les molécules du CMH des individus se traduisent donc par une variabilité interindividuelle à présenter les antigènes, et ainsi par des différences de réponse immune.

Ainsi, théoriquement dans une famille il y a 4 haplotypes originels : deux de la mère et deux du père. L'enfant a donc 25% de probabilité d'être HLA identique avec une autre personne de la fratrie, 50% d'être HLA-haploidentique c'est-à-dire partager seulement un haplotype parental et non les deux, et 25% d'être HLA non identique avec une autre personne de la fratrie [6].

1.4.3 Compatibilité et origine

Selon les HLA du greffon et du receveur, l'allogreffe de CSH est HLA-identique ou non-HLA-identique. A noter que pour une greffe de CSH, au contraire d'une transfusion, la compatibilité des globules rouges n'est pas nécessaire (Système A, B, O, Rh, K, D) [1 - 3].

L'origine du greffon peut donc être familiale, ou via des « fichiers de donneurs de moelle osseuse ». Si le greffon est d'origine maternelle ou paternelle, la greffe est « haplo-identique ». S'il est d'origine familiale (fratrie), la greffe est alors « géno-identique » et le don sera donc intrafamilial. Si le donneur provient des fichiers nationaux et internationaux « donneurs de moelle osseuse », le greffon sera dit « phéno-identique ». Il est également possible de réaliser une allogreffe avec un greffon d'origine placentaire, à partir de dons de cordons placentaires [5 - 7].

Le greffon de CSH peut être prélevé directement de la moelle osseuse du donneur ou par cytophérèse par voie périphérique.

1.5 Complications

L'allogreffe de CSH est une thérapeutique qui présente des risques non-négligeables. Il existe des complications à court terme : toxiques, infectieuses et immunologiques, et des complications à long terme [8]. Ces dernières ne seront pas abordées ici.

1.5.1 Toxiques

Les complications toxiques peuvent être précoces ou retardées, et dépendent des molécules utilisées lors des conditionnements de greffes. Les conditionnements peuvent combiner des chimiothérapies à forte dose telles que le busulfan, le cyclophosphamide, la fludarabine, l'étoposide, mais également de la radiothérapie ou irradiation corporelle totale (ICT), et des immunosuppresseurs sélectifs des lymphocytes T tels que le Sérum anti-Lymphocytaire (SAL).

A noter que le conditionnement est déterminé par l'âge du patient et l'indication de l'allogreffe de CSH [1 ; 5].

1.5.1.1 Maladie veino-occlusive du foie

La maladie veino-occlusive (MVO) du foie ou syndrome d'occlusion sinusoidale est une atteinte toxique du foie, par obstruction des micro-capillaires veineux intrahépatiques. Elle est une complication majeure de l'allogreffe de CSH, pour laquelle la mortalité est importante, notamment par insuffisance hépatocellulaire et défaillance rénale.

La MVO est favorisée par des conditionnements de greffe à base de busulfan, ou d'ICT. D'autres facteurs de risque existent, comme l'anomalie hépatique préexistante, de nombreuses chimiothérapies préalables notamment hépatotoxiques ou par gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg^R), ou un greffon non-HLA-identique. Elle survient généralement dans les quatre premières semaines après la greffe.

Les mesures prophylactiques sont actuellement controversées ; de nombreux centres greffeurs utilisent de l'acide ursodesoxycholique dès le début du conditionnement. Le traitement a pour objectif de maintenir une pression veineuse centrale et une perfusion rénale suffisante tout en protégeant la paroi endothéliale des vaisseaux hépatiques. Il s'agit de réaliser une restriction hydro-sodée, et d'administrer du canrénoate et du défibrotide (Défitelio^R) [9; 10; 11].

1.5.1.2 Mucite

La mucite est une affection inflammatoire de la muqueuse du tube digestif. Il existe plusieurs stades de gravité pouvant aller jusqu'à l'érosion et l'ulcération des muqueuses, de la bouche à l'anus. Celle-ci est alors très douloureuse. Le risque majeur est la dénutrition, mais il peut y avoir également impossibilité d'administration des médicaments, et des infections de la mucite.

Les fortes doses de chimiothérapies du conditionnement sont responsables de cette complication, qui apparaît quelques jours après leur administration.

Les mesures prophylactiques sont une hygiène dentaire importante, notamment par soins de bouche à base de bicarbonate de sodium et d'antifongiques locaux. Le traitement est symptomatique par des antalgiques per os et l'ajout d'anesthésiques aux bains de bouche [12].

1.5.1.3 Autres

Des nausées et vomissements sont fréquemment observés lors des conditionnements de greffe. Ils sont prévenus et traités par des anti-émétiques tels qu'un corticoïde, un sétron et de l'hydroxyzine (Atarax^R).

Le cyclophosphamide (Endoxan^R) peut être responsable d'une cystite hématurique qui se caractérise par un œdème, une infiltration leucocytaire et un afflux massif de sang au niveau de la muqueuse urothéliale, pouvant évoluer vers une fibrose vésicale. Cette complication est très douloureuse [13].

Le busulfan (Busilvex^R) peut être responsable d'une neurotoxicité à type de convulsions, qui est prévenue par l'adjonction du clonazepam (Rivotril^R).

L'alopecie est un effet indésirable du conditionnement de greffe. Une stérilité réversible ou irréversible est également une complication possible du conditionnement d'allogreffe de CSH.

1.5.2 Infectieuses

Lors d'une allogreffe de CSH, il s'agit tout d'abord de détruire la moelle osseuse du patient, puis le greffon de CSH est injecté. Cependant il n'est pas fonctionnel immédiatement parce-que les CSH sont en cours de « homing ». Ainsi, les cellules sanguines matures ne sont pas disponibles immédiatement. Les trois lignées hématopoïétiques ne sont plus présentes, ni au niveau central dans la moelle osseuse ni au niveau périphérique dans le

sang. Le patient est alors en « phase d'aplasie ». Durant cette phase, les cellules luttant contre les infections, à savoir les lymphocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles ne sont plus disponibles dans le sang et les organes. Le patient est donc vulnérable du fait de son état neutropénique et lymphopénique vis-à-vis de tout type d'infections [1-3].

Durant cette aplasie, les mesures prophylactiques consistent en des règles strictes d'hygiène et une antibioprophylaxie. Ainsi l'isolement dans une chambre individuelle « stérile » avec un flux laminaire est primordial, et le nombre de personnes ayant le droit de visiter le patient est restreint. L'alimentation se doit d'être une alimentation protégée, accompagnée d'une décontamination digestive. Les mesures d'asepsie doivent être appliquées. Une antibioprophylaxie est instaurée par cotrimoxazole (Bactrim^R) et valaciclovir (Zelitrex^R). L'administration d'immunoglobulines polyvalentes favorise également la lutte contre les infections, notamment virales. Dès la survenue d'un épisode fébrile, le patient est considéré en « aplasie fébrile » ou « neutropénie fébrile » et l'instauration immédiate d'une antibiothérapie à très large spectre est nécessaire [14 ; 15 ; 16].

A noter que le déficit transitoire en globules rouges et en plaquettes est pallié par des transfusions respectivement en concentrés de globules rouges et culots plaquettaires. La « sortie d'aplasie » post-allogreffe de CSH est le moment où la moelle osseuse est à nouveau fonctionnelle. Elle a lieu environ deux à trois semaines après l'injection de CSH. Les cellules sanguines des trois lignées se retrouvent alors dans le sang en nombre suffisant. Ainsi, les défenses immunitaires se rétablissent. Cependant le système immunitaire du patient est encore affaibli, dit « déprimé », et ceci par le traitement immunosuppresseur débuté la veille de l'injection de CSH. Durant cette « phase d'immunosuppression » ou « immunodépression », il peut y avoir survenue d'infections ou de réactivations virales, d'infections fongiques, parasitaires, ou bactériennes, qui sont dites opportunistes [14].

1.5.2.1 Bactériennes

Durant la phase d'aplasie, les infections bactériennes à bactéries gram négatif, à staphylocoque à coagulase négative et cocci gram positif sont les plus fréquentes.

Durant la phase d'immunodépression, ce sont les infections à bactéries encapsulées qui sont les plus souvent retrouvées. L'antibioprophylaxie par la phénoxyéthylpénicilline (Oracilline^R) permet d'éviter ces infections à bactéries encapsulées, notamment à pneumocoque, méningocoque, et *Haemophilus influenzae* [15].

1.5.2.2 Virales

Au moment de la sortie d'aplasie et au cours de la phase d'immunodépression, des réactivations virales peuvent se manifester. Elles se définissent comme la réapparition d'une multiplication virale dans un site de latence du virus. Elles sont favorisées si le donneur et/ou le receveur sont porteurs du virus, c'est-à-dire qu'ils ont été primo-infectés par ce virus au cours de leur vie et qu'ils ont dans leur sang des Immunoglobulines G (IgG) spécifiques [15]. La réactivation virale peut concerner l'Epstein barr virus (EBV), le Cytomégalo virus (CMV), l'Adénovirus (ADV), l'Herpès simplex virus (HSV), le Virus varicelle-zona (VZV), et l'Herpès virus humain de type 6. Une surveillance rapprochée par quantification dans le sang est donc nécessaire afin d'anticiper une charge virale importante et ainsi une infection avec atteinte d'organe(s).

Lors de la phase d'immunodépression, l'infection à EBV va entraîner un syndrome de lymphoprolifération. La quantification d'EBV positive dans le sang détermine ainsi la réalisation d'injections de rituximab (Mabthéra^R), immunomodulateur anti-CD20. L'infection à CMV peut quant à elle prendre plusieurs formes, la pneumopathie interstitielle étant la plus grave. Elle se traite par l'antiviral ganciclovir (Cymévan^R) initié à dose préemptive ou curative selon le résultat de la quantification de la charge virale dans le sang. L'ADV se manifeste le plus souvent par des troubles digestifs et est traité par le cidofovir. Les infections à VZV se manifestent par un zona et sont traitées par l'antiviral aciclovir, tout comme les infections à HSV.

Au moment de la sortie d'aplasie, il peut y avoir infections à BK virus (BKV). Elles se manifestent par une néphropathie interstitielle ou une cystite hématurique et sont traitées par l'antiviral cidofovir associé à un néphroprotecteur, le probénécide (Bénévide^R) [13 ; 15].

1.5.2.3 Fongiques

Le risque fongique majeur des patients allogreffés de CSH est l'aspergillose. Elle est le plus souvent pulmonaire, la plus grave étant invasive. Cette infection opportuniste est causée par un champignon filamentaire de l'environnement, *Aspergillus fumigatus*.

Les candidoses invasives sont également un risque majeur pour le patient en post-allogreffe de CSH, et ceci dans les 100 jours après la greffe. Cette infection est causée par une levure, *Candida*, dont il existe de nombreuses espèces pour la plupart saprophyte des muqueuses humaines.

Les facteurs de risque fongiques sont la neutropénie profonde et prolongée, la corticothérapie et la charge de l'air en spores aspergillaires. C'est pourquoi les mesures prophylactiques sont très importantes [15].

1.5.2.4 Parasitaires

Les infections parasitaires à *Pneumocystis carinii* et à *Toxoplasma gondii* ont actuellement pratiquement disparu grâce aux prophylaxies médicamenteuses à base de cotrimoxazole, qu'il est important de maintenir pendant toute la phase d'immunosuppression. Si l'administration de cotrimoxazole n'est pas réalisable, du fait d'une contre-indication par exemple, des aérosols de pentamidine peuvent être réalisés.

1.5.3 Immunologiques

La thérapeutique immunosuppressive est source d'infections diverses (cf 2.1.5.2 *Infectieuses*). Cependant, elle est essentielle. Sans immunosuppresseur le greffon va entraîner une défaillance multi viscérale qui provoquera la mort du patient. En effet, une réaction ou maladie du greffon contre l'hôte, dite « réaction de Graft versus Host » (GVH) va se produire. Le système immunitaire du donneur va réagir contre le receveur. Les lymphocytes T du donneur vont reconnaître comme différents de son système HLA les cellules HLA des organes du receveur (cf 2.1.4.1 *Immunologiques*).

Le principal facteur de risque de GVH est donc la non-identité HLA entre le receveur et son greffon. Certaines caractéristiques du donneur comme le sexe, l'âge, le statut d'allo-immunisation, le type de prélèvement de CSH, et certaines caractéristiques du receveur comme l'âge au moment de la greffe influencent également le risque de GVH. Toutefois, dans le cas des LAL, la GVH peut favoriser une réaction recherchée du greffon contre la leucémie, dite « réaction de Graft Versus Leukemia » (GVL). En effet, le système immunitaire du donneur, notamment ses lymphocytes T, va exercer un effet cytotoxique sur les blastes résiduels [17; 18; 19].

1.5.3.1 GVH aiguë

Les trois organes cibles de la GVH aiguës sont la peau, le foie et le tube digestif. Une classification clinique en 4 grades, selon les degrés d'atteintes d'organes permet de définir la sévérité de l'atteinte.

La GVH aiguë cutanée se déclare par une éruption maculo-papuleuse localisée qui peut devenir extensive jusqu'à formation de bulles et desquamation. Celle-ci est alors très douloureuse pour le patient [20]. La GVH aiguë digestive se caractérise notamment par des diarrhées, pouvant s'accompagner de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements. L'atteinte hépatique se caractérise par un ictère et une cholestase. La bilirubinémie est donc le paramètre biologique à surveiller.

Cette complication immunologique et son traitement retardent la reconstitution immunitaire et augmentent le risque d'infections opportunistes. La GVH aiguë entraîne également un sur-risque de GVH chronique qui est la cause majeure de mortalité hors rechute et de morbidité à long terme post-allogreffe de CSH [17].

Le traitement préventif et curatif de la GVH sera abordé par la suite (cf 2.1.7.2 *La ciclosporine*).

1.5.3.2 GVH chronique

La GVH chronique survient à partir de 100 jours après la greffe. Elle peut être cutanée, digestive, hépatique ou pulmonaire [17]. Elle est un facteur de risque d'infection à CMV et est favorisée par celle-ci. A noter que l'incidence de GVH chronique est moins importante chez l'enfant que chez l'adulte [17].

1.5.3.3 Non prise de greffe

L'objectif d'une allogreffe de CSH est une « prise de greffe » à 100%, c'est-à-dire que le greffon a été totalement intégré dans l'organisme du patient receveur. Il y a alors un « chimérisme total » entre les systèmes immunitaires du receveur et du donneur.

L'analyse du chimérisme consiste à utiliser des marqueurs génétiques différenciant le receveur avant allogreffe de son donneur. Elle définit ainsi l'origine des CSH après l'allogreffe et quantifie les cellules du donneur et celles du receveur. Elle est réalisée à la sortie d'aplasie, puis à 3 et 6 mois post-greffe.

La greffe « a pris » quand le nombre de cellules du receveur est inférieur au seuil de quantification de la technique d'analyse utilisée. Si ce n'est pas le cas, l'analyse du chimérisme caractérise alors soit une prise de greffe mixte (ou partielle) soit une absence de chimère ce qui correspond à une non-prise de greffe [21 ; 22]. A noter qu'il peut y avoir « rejet de greffe » lorsqu'il y a chimérisme total lors de la première analyse puis réversion à 3 ou 6 mois post-greffe, ceci étant encore plus rare que la non-prise de greffe.

1.6 Parcours de soin

L'indication d'allogreffe de CSH est posée en fonction de la pathologie du patient et en évaluant le rapport bénéfice-risque individuel lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

1.6.1 Avant l'allogreffe de CSH

Selon la pathologie, la prise en charge pré-greffe aura été différente. Chez les patients atteints d'affections malignes, il y aura eu réalisation de nombreuses cures de chimiothérapies intraveineuses avant la greffe. Alors que pour les affections hématologiques non malignes, les patients pourront n'avoir reçu aucun traitement, comme ceux atteints de granulomatose par exemple, ou auront reçu une chimiothérapie orale comme certains patients atteints de drépanocytose, ou encore des immunosuppresseurs comme certains patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique.

1.6.2 Jusqu'à l'allogreffe de CSH

Une fois l'indication d'allogreffe de CSH posée, la greffe s'organise, plus ou moins rapidement en fonction de la pathologie du patient. Ainsi, les indications malignes d'allogreffe de CSH sont prioritaires vis-à-vis des indications non malignes. Cependant, certaines affections non malignes pourront être prioritaires, si le pronostic vital est mis en jeu : c'est le cas des aplasies médullaires idiopathiques présentant des besoins transfusionnels importants et un risque infectieux majeur, ou encore des patients atteints de drépanocytose présentant des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Dans un premier temps, un donneur intrafamilial est recherché. Si aucun individu n'est compatible dans la famille du patient, HLA-identique ou HLA-non-identique, un donneur est recherché dans les différents fichiers nationaux de donneurs volontaires de moelle osseuse. En effet, étant donné les complications dues à la non-compatibilité HLA, on privilégiera un donneur HLA-identique (cf 2.1.5 *Complications des allogreffes*). Puis dans un second temps, lorsque le donneur est trouvé il s'agit de s'assurer de sa disponibilité et de la réalisation d'un certain nombre de bilans pré-don. De la même façon, un certain nombre de bilans pré-greffe sont à réaliser chez le patient.

1.6.3 La greffe

L'hospitalisation en unité protégée débute la veille du conditionnement, et dure rarement au-delà de 2 mois.

Au moment de l'entrée pour allogreffe de CSH, les derniers bilans pré-greffe sont réalisés, puis le conditionnement démarre. Après cela, l'injection de CSH est réalisée à la date prévue. Elle se déroule de la même manière qu'une transfusion de produits sanguins labiles. Puis viendront les phases d'aplasie puis d'immunodépression.

L'hospitalisation se poursuivra jusqu'à ce que les complications soient contrôlées (cf 2.1.5 *Complications*).

1.7 Thérapeutique post-allogreffe

La thérapeutique post-allogreffe de CSH consiste à prévenir et traiter les complications toxiques, infectieuses et immunologiques (cf 2.1.5 *Complications*). Le traitement préventif est basé sur une antibioprophylaxie et une immunosuppression. Instauré lors de l'hospitalisation dans l'unité protégée des greffes, il se poursuivra en ambulatoire lors du retour à domicile.

1.7.1 L'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie est systématique pour tous les patients recevant une allogreffe de CSH et s'accompagne des mesures d'hygiène (cf 1.5.2 *Complications infectieuses*). Elle est constituée de cotrimoxazole (Bactrim^R), de valaciclovir (Zelitrex^R) et de phénoxyéthylpénicilline (Oracilline^R). Les posologies sont fonctions du poids du patient. Cette antibioprophylaxie dure environ un an, jusqu'à la reconstitution immunitaire complète.

1.7.2 L'immunosuppression : la ciclosporine

La thérapeutique immunosuppressive post-allogreffe de CSH est constituée essentiellement par de la ciclosporine. Elle débute la veille de la greffe par voie intraveineuse (Sandimmun^R). Puis un relais par voie orale (Neoral^R) est effectué au cours de l'hospitalisation. Cette thérapeutique se prolonge en ambulatoire, pendant environ 6 mois pour les indications non-malignes et 3 mois pour les indications malignes.

1.7.2.1 Pharmacodynamie, effets indésirables et pharmacocinétique

La ciclosporine ou cyclosporine ou ciclosporine A (CsA) est un polypeptide issu d'un champignon, le *Tolypocladium inflatum* gams [23]. Il s'agit d'un médicament de la classe pharmacologique des immunosuppresseurs. Il est disponible en France sous forme intraveineuse (Sandimmun^R) ou orale (Néoral^R) en gélules microcristallines encapsulées ou en solution buvable [24].

1.7.2.1.1 Pharmacodynamie

La CsA agit sur les lymphocytes T de façon spécifique et réversible. Elle va se fixer à la cyclophiline, immunophiline d'assemblage des protéines, dont le complexe va lui-même se fixer à la calcineurine intracellulaire des lymphocytes T et ainsi bloquer son action de façon allostérique. Par cet intermédiaire la CsA va inhiber la synthèse de l'Interleukin-2 (IL2), et d'autres interleukines et cytokines [24].

Or le signal de l'IL2 est essentiel au niveau de la différenciation, de l'homéostasie des lymphocytes et des réponses immunes. En effet, il permet la régulation des Lymphocytes T régulateurs (Treg) et la différenciation médiée par les antigènes des Lymphocytes T4 (LT4) et T8 (LT8) en T effecteurs, ainsi que la différenciation en cellules mémoires. Ainsi, la CsA agit sur la variabilité de la quantité des sous-types cellulaires de Lymphocytes T [25].

1.7.2.1.2 Effets indésirables

La CsA a une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la dose efficace sans être toxique se situe dans une fenêtre étroite de concentrations sanguines.

L'hypertension artérielle est l'effet indésirable majeur de la CsA. Une neurotoxicité à type de tremblements, paresthésies, convulsions, migraines, agitations, ou encore des désordres électrolytiques à type d'hyperkaliémie peut également apparaître. Une néphrotoxicité dose dépendante et réversible, une hépatotoxicité, des désordres gastro-intestinaux, des myalgies et crampes musculaires sont également possible. Une hématotoxicité est à surveiller, à type de thrombocytose. Elle peut être responsable d'événements thromboemboliques [24].

Les microangiopathies thrombotiques sont un effet indésirable grave de la CsA et caractéristique des allogreffes de CSH. Elles associent une atteinte endothéliale diffuse et une activation de la coagulation, aboutissant à la formation de thrombi dans la microcirculation. Le diagnostic est posé sur des manifestations biologiques rénales

(augmentation de la créatininémie) et hématologiques, à type de thrombopénies et d'anémie hémolytique (présence de schizocytes dans le sang) [26 ; 27].

1.7.2.1.3 Pharmacocinétique

Après administration de ciclosporine par voie intraveineuse (Sandimmun^R), le pic de concentration sanguine de CsA est obtenu en 1 à 2 heures. La biodisponibilité de la forme orale (Néoral^R) est de 20 à 50 %.

La CsA se distribue largement dans l'espace extravasculaire, avec un volume apparent de distribution moyen de 3,5 L/kg. Quant à sa répartition dans le sang elle est majoritaire dans les érythrocytes (41 à 58%) et dans le plasma (33 à 47 %). A savoir qu'environ 90 % de la ciclosporine du plasma se lie aux protéines, principalement les lipoprotéines car la molécule est liposoluble.

La CsA est fortement métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), en une quinzaine de métabolites. Tous sont actifs mais certains possèdent une faible activité immunosuppressive.

L'élimination de la CsA est essentiellement biliaire. Les données disponibles sur la demi-vie d'élimination terminale sont très variables selon la méthode de dosage et la population cible : elle varie de 6,3 heures chez des volontaires sains à 20,4 heures chez des patients atteints d'une maladie hépatique sévère. La CsA n'est pas dialysable [24].

1.7.2.2 Variabilité pharmacocinétique

La variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et interindividuelle de la CsA est très importante. Elle peut être due aux différentes phases pharmacocinétiques du médicament : absorption, distribution, métabolisation et élimination.

L'absorption intestinale de la CsA a une grande variabilité interindividuelle [28]. Elle est d'autant plus importante en post-allogreffe de CSH compte tenu des complications altérant l'état du tube digestif : mucites, infections, GVH aiguë et chronique [29]. C'est pour cette raison que la ciclosporine est initiée par voie intraveineuse.

Le volume de distribution et la clairance d'élimination de la CsA sont dépendants du poids du patient. La demi-vie de la ciclosporine est dépendante de l'âge, avec une demi-vie plus courte chez les patients plus jeunes [30]. La distribution de la ciclosporine varie en fonction de la perméabilité membranaire, de la liaison aux lipoprotéines plasmatiques, et de la quantité d'hémoglobine.

L'élimination de la CsA est dépendante du métabolisme. De plus, le CYP3A4 n'est exprimé qu'au cours de la première semaine de vie et son activité augmente avec l'âge de l'enfant [31].

1.7.2.3 Adaptation des posologies : méthode bayésienne

La ciclosporine a une marge thérapeutique étroite, et des variations inter et intra-individuelles des concentrations sanguines importantes. De plus, il s'agit de limiter les GVH sévères tout en entraînant un effet GVL dans les indications désirées. A fortiori dans des populations pédiatriques, il est essentiel d'individualiser les posologies de ciclosporine [32].

Il existe plusieurs méthodes de suivi thérapeutique avec adaptation de posologie. Nous parlerons de la méthode bayésienne d'adaptation des posologies. En effet, celle-ci estime tout le profil de concentration du patient à partir d'une seule mesure de concentration et permet de prendre en compte des covariables comme le poids, la taille. Par cette méthode bayésienne, il est possible d'interpréter un résultat de dosage sans attendre l'état d'équilibre du médicament dans le sang, et quel que soit l'horaire de prélèvement. De plus, il s'agit d'une méthode utilisable en routine, qui nécessite toutefois quelques prérequis [33].

Les prérequis pour l'adaptation bayésienne des posologies sont [32-35] :

- un modèle pharmacocinétique de population :

Un modèle mathématique constitué d'équations et de paramètres décrivant la relation entre la dose (entrée) et la concentration (sortie) dans une population homogène de patients est nécessaire.

- une relation concentration-effet permettant d'utiliser une concentration cible :

La cible de concentration de CsA dans le sang est fixée à partir des données de la littérature, selon les indications de l'allogreffe de CSH et les signes cliniques et biologiques de GVH.

- des données précises du patient :

Les données du patient doivent comprendre les covariables du modèle, telles que la clairance de la créatinine, le poids, la taille du patient.

Les autres informations essentielles à collecter afin de réaliser une adaptation bayésienne des posologies concernent [36] :

-le médicament : la forme du médicament administré, l'heure, la durée et la fréquence d'administration.

-le dosage : l'heure de prélèvement, la concentration mesurée, ainsi que les contrôles qualitatifs associés à ce dosage.

-la clinique : la présence ou l'absence de signes de GVH va faire modifier la concentration sanguine cible de CsA du patient.

-la biologie : Le taux d'hémoglobine du patient est important à prendre en compte. En effet, comme la CsA est distribuée de façon importante dans les globules rouges (cf 2.1.7.2.1.3 *Pharmacocinétique*), la concentration sanguine peut être modifiée par une diminution ou augmentation de l'hémoglobine et donc par la transfusion de concentrés de globules rouges.

2. L'ADHESION MEDICAMENTEUSE EN PEDIATRIE

2.1 Définition

Le terme « compliance » vient du verbe anglais « to comply » qui signifie « se soumettre », « to comply with » signifiant « respecter, suivre conformément ». Le terme d'« observance » est utilisé par les francophones. Il renvoie, selon le Larousse, à l'exécution ou l'obéissance à une règle religieuse. Ces deux termes impliquent donc une notion de « soumission » du patient et de « pouvoir » ou d'« autorité » du professionnel de santé. L'observance ou compliance se définit donc ainsi : « dans quelle mesure le comportement du patient coïncide avec les conseils médicaux » [37] ou « suit les recommandations du professionnel de santé » [38; 39].

L'« adhérence » vient du verbe « adhérer » signifiant « coller à ». Il est défini par le Larousse comme une propriété d'accolement. Le terme d'« adhésion » décrit une action et non un état. Il n'est pas indicateur de résultat mais de processus [40]. L'adhésion est selon le Larousse le processus d'« approuver quelque chose ». Il inclue donc la notion de volontariat. L'« autorité » est donnée à la relation soignant-soigné et le soigné adopte un comportement participatif et actif : il est d'accord, accepte et intègre les recommandations négociées avec le professionnel [41; 42]. Ainsi, l'adhésion médicamenteuse renvoie non pas uniquement à un comportement du patient mais bien à une attitude, « une volonté et une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie [...] et fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements » [40; 43].

On parlera ici uniquement d'adhésion médicamenteuse, car l'adhésion thérapeutique renvoie à des actes thérapeutiques non nécessairement médicamenteux.

2.2 Méthodes de mesure

Plusieurs méthodes très diverses de mesure existent. Elles peuvent être objectives comme les dosages sanguins (ou urinaires) de médicaments (ou métabolites), la mesure des marqueurs biologiques, le dénombrement des prises journalières par enregistrement électronique (MEMS), le dénombrement des dispensations pharmaceutiques (MPR). Elles peuvent également être subjectives comme les entretiens et auto-questionnaires aux patients, aux aidants ou aux prescripteurs. Ces méthodes présentent chacune des avantages et des inconvénients [44]. Ainsi pour une même population de patients l'adhésion ne sera pas la même si elle est mesurée par différentes méthodes [45; 46]. En effet, les

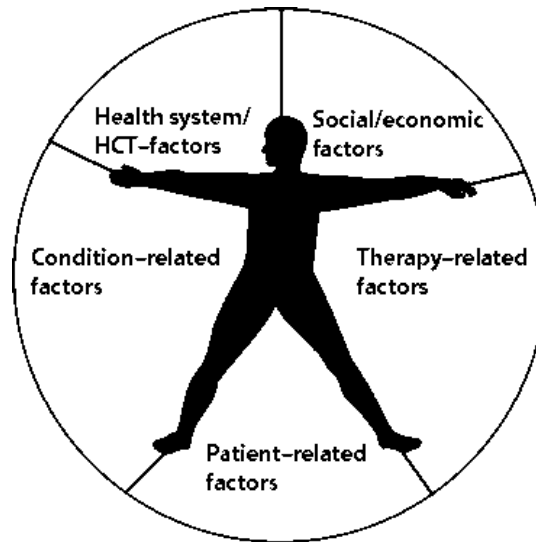
dosages sanguins donnent une information à court terme sur l'adhésion médicamenteuse et peuvent ne pas détecter des "pauses thérapeutiques", ce qui est détecté par le MEMS. Cependant le MEMS peut interférer dans le quotidien du patient et causer une anxiété [47]. Ainsi pour éviter cela et augmenter la fiabilité des résultats, la combinaison de méthode est intéressante et d'autant plus si elle combine une mesure objective et une mesure subjective [48].

De plus, le choix du seuil d'adhésion est une problématique importante dans la réflexion sur l'adhésion médicamenteuse : à partir de quel pourcentage de médicaments pris considère-t-on un patient comme ayant une attitude d'adhésion à son médicament ? Le seuil d'adhésion est fixée à 80%, arbitrairement depuis Haynes [37], pour des pathologies chroniques, comme le diabète, l'hypertension artérielle, la schizophrénie [49]. On peut se demander si ce seuil à 80% est suffisant pour toutes les pathologies, tous les traitements et tous les patients. En effet, il peut y avoir une importante différence d'adhésion médicamenteuse entre les mesures retrouvées pour un seuil à 80% et celles pour un seuil à 90% par exemple [50]. Il est nécessaire de corréliser ce seuil au médicament ainsi qu'à la pathologie concernée et à la population étudiée [44]. En effet, sans corrélation aux résultats cliniques d'efficacité des thérapeutiques et de qualité de vie des patients, ou à d'autres indicateurs intéressants sur le plan individuel ou collectif, ce résultat d'adhésion médicamenteuse ne pourra être véritablement exploitable [51].

Ainsi, la mesure de l'adhésion médicamenteuse est complexe. Elle est encore plus en pédiatrie. En effet, certaines formes galéniques comme les solutions buvables ne permettent pas la mesure par MEMS. Et la mesure de l'adhésion médicamenteuse par dosages sanguins peut être une limite du fait de leur caractère invasif [52]. De plus, en-dessous d'un certain âge l'adhésion médicamenteuse de la population pédiatrique ne pourra pas être évaluée par des questionnaires ou entretiens directement au patient.

2.3 Facteurs influençant l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie

L'adhésion médicamenteuse est multifactorielle [53; 54]. Interdépendants les uns des autres ces facteurs peuvent être regroupés en 5 dimensions : la maladie, le traitement médicamenteux, les facteurs démographiques et socio-économiques, le patient et/ou son entourage, le système de soins [38]. Ces 5 dimensions ont été retrouvées chez l'adulte comme chez l'enfant.



[38]

2.3.1 La maladie

L'adhésion médicamenteuse du patient est influencée par les réponses cognitives et émotionnelles du patient à sa maladie et ses symptômes [55]. Une pathologie entraînant des troubles cognitifs, ou de la personnalité, va donc induire une moindre adhésion au traitement [56].

Une pathologie asymptomatique aura en général une adhésion médicamenteuse plus faible qu'une pathologie symptomatique [37]. En effet, dans le cas de pathologie asymptomatique le patient a plus de difficulté à entrevoir la nécessité des médicaments car il ne « se sent pas » malade, comme c'est le cas chez des adolescents séropositifs pour le VIH [57]. De la même façon, l'adhésion médicamenteuse est plus élevée lorsqu'elle est corrélée à une perception d'« efficacité du traitement », comme chez des enfants atteints de thalassémies sous chélateurs ferriques [58].

Les connaissances spécifiques qu'a le patient sur sa maladie, ses symptômes et risques de complication influencent largement l'adhésion médicamenteuse. En effet, une augmentation des connaissances spécifiques du patient ou de l'aidant d'enfant atteint de drépanocytose est corrélée avec une augmentation de l'adhésion médicamenteuse et une diminution des hospitalisations aux urgences [59].

2.3.2 Les médicaments



L'adhésion médicamenteuse est évidemment liée aux médicaments: l'apparence, la couleur, le goût et la taille de la forme galénique vont jouer un rôle non-négligeable [60 ; 61 ; 62]. Une étude en Afrique Sub-Saharienne a montré que l'adhésion à la chloroquine

d'enfants atteints de paludisme est nettement meilleure lorsque celle-ci est proposée en comprimé plutôt qu'en sirop (91% versus 42%) [63].

La voie d'administration ainsi que la complexité du plan de prises influencent également l'adhésion médicamenteuse [53 ; 64]. Chez des adolescents atteints de pathologies rhumatoïdes, l'adhésion médicamenteuse passe de 73% pour une prise par jour à 42% pour 4 prises par jour [65].

Cependant, pour ce qui est des effets indésirables, la relation entre ceux-ci et l'adhésion médicamenteuse n'est pas encore clairement définie pour les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer par exemple [54], alors que c'est le cas pourtant chez des enfants traités pour hyperactivité [66]. Chez l'adulte, ce lien est clairement défini, comme par exemple chez les patients schizophrènes en difficulté avec l'akinésie des neuroleptiques [61]. A noter que chez les adultes, les expériences antérieures négatives telles que des toxicités importantes peuvent faire diminuer l'adhésion médicamenteuse [67].

La durée du traitement est également à prendre en compte dans la réflexion sur l'adhésion médicamenteuse. En effet lorsque la durée du traitement augmente, l'adhésion médicamenteuse diminue [46; 65; 68].

2.3.3 Les facteurs sociodémographiques



Les caractéristiques démographiques du patient influencent également le comportement d'adhésion médicamenteuse. Ainsi l'adhésion médicamenteuse du patient pédiatrique diminue lorsque son âge augmente. En effet, les adolescents et jeunes adultes sont ceux qui présentent la plus faible adhésion médicamenteuse [53 ; 54; 68-70]. Par ailleurs, le sexe du patient ne peut être lié de façon systématique à une probabilité d'adhésion ou de non-adhésion médicamenteuse [54; 71], même si certaines études montrent que, par exemple en post-greffe rénale, les garçons sont plus sujets à la non-adhésion médicamenteuse que les filles [72].

Le statut socioéconomique joue également un rôle dans le comportement d'adhésion médicamenteuse [54], comme après une transplantation hépatique pédiatrique où la non-adhésion médicamenteuse est corrélée à un statut socioéconomique bas [73]. Ceci est à corréler avec le niveau de littératie en santé, c'est-à-dire l'aptitude à utiliser et comprendre l'expression écrite dans la vie quotidienne [74] (cf 2.2.3.4. *Le patient et son entourage*). Des facteurs liés à l'environnement sociodémographique, comme une « zone criminelle » d'habitation ou un environnement stressant [75], ou une zone urbaine d'habitation [64] sont également corrélés à une moindre adhésion médicamenteuse.

A noter qu'en France, la barrière économique directe d'accès au traitement n'est pas une réalité, comme c'est le cas dans d'autres pays [63; 76].

Certaines études mettent en avant également la structure familiale comme facteur d'influence. En effet, l'adhésion médicamenteuse est plus faible dans des familles monoparentales que dans des familles nucléaires (traditionnelles : un père et une mère), après une transplantation hépatique pédiatrique ($p < 0.0186$) [73] ou en traitement d'entretien de leucémie aigüe ($p = 0.001$) [68].

La question de l'origine ethnique et culturelle est aujourd'hui controversée selon les populations, les maladies et les thérapeutiques [62 ; 68]. Cependant, d'un point de vue socio-anthropologique, la lecture du monde ou la représentation de la santé, de la maladie et du traitement varient de façon évidente selon les groupes ethniques et culturels [77].

2.3.4 Le patient

De nombreux déterminants internes et externes sont à l'origine de la prise du traitement par le patient [78 ; 79].



2.3.4.1 Déterminants internes

L'état psycho-émotionnel de l'individu peut influencer largement son adhésion aux traitements. En effet, chez des enfants atteints de diabète de type 1, il existe une corrélation entre leur estime de soi globale et leur adhésion au traitement et au contrôle glycémique [80]. C'est également le cas chez des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer [81].

De plus, selon la théorie du « Health locus of control » ou lieu de maîtrise de la santé, la perception que le patient a du contrôle ou de la maîtrise de sa propre santé peut se situer en interne (les actions du patient) ou en externe (hérédité, âge, soignants) [82]. Même si le rôle de ce « locus of control » n'est pas clair chez les adolescents [54 ; 83], on peut penser que si le patient considère les événements en lien avec sa santé et maladie comme dépendants de forces extérieures l'adhésion médicamenteuse sera moindre [83]. Ainsi, le sentiment d'efficacité personnelle ou la perception qu'a un individu sur ses propres capacités d'action est souvent différent de l'efficacité réelle [84]. Ainsi, un sentiment d'efficacité personnelle élevé est corrélé à une meilleure adhésion médicamenteuse [85].

En plus de l'état psycho-émotionnel, l'état cognitif du patient joue un grand rôle dans le comportement d'adhésion aux traitements. En effet, sans compréhension des informations et recommandations médicales [86] et sans connaissance spécifique sur sa pathologie, l'adhésion médicamenteuse sera difficile [59]. Evidemment, ceci est également à rapprocher du niveau de littératie, et d'autant plus du niveau de littératie médicale, donc du niveau

sociodémographique du patient. Chez l'adulte, les patients ayant une moindre littératie médicale ont des résultats cliniques moindres [75 ; 87 ; 88]. En pédiatrie, un niveau faible de littératie médicale des parents est corrélé avec l'utilisation fréquente des services d'urgences pédiatriques [89] et paradoxalement avec des enfants en moins bonne santé [90].



2.3.4.2 Déterminants externes

Parmi les ressources externes au patient la plus prégnante est certainement l'aidant naturel. En effet, l'entourage influence largement les comportements d'adhésion médicamenteuse du patient. Deccache A. parle ainsi de « compliance personnelle », qui se définit par le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient a décidé, en se basant sur ce que le médecin a dit de faire ou la grand-mère... » [91]. En pédiatrie les parents ou tuteurs légaux sont les responsables de la prise en charge de l'enfant. L'adhésion médicamenteuse ne dépend donc pas de l'unique coopération de l'enfant, mais bien également d'un « aidant dévoué, persistant, et adhérent » [42]. On comprend ainsi pourquoi particulièrement dans les populations pédiatriques l'adhésion est largement dépendante de l'environnement social et familial du patient [54].

De plus, le soutien que reçoit le patient est un facteur important affectant les comportements en santé [38]. Lorsque l'enfant grandit et acquiert l'habilité cognitive de la gestion de son traitement, le besoin de supervision parentale reste toujours présent. En cela le fonctionnement familial influence l'adhésion médicamenteuse du patient [54]. Une méta-analyse pendant la période post-transplantation d'organes solides montre qu'une cohésion familiale faible et une détresse parentale importante diminue l'adhésion médicamenteuse du patient [70]. Les conflits familiaux entre parents et enfants augmentent également le risque de non-adhésion thérapeutique [81 ; 92].

La problématique est tout à fait particulière pour les adolescents et jeunes adultes [53 ; 70 ; 93-96]. En effet, en phase de développement, il vit une période de bouleversement. Certains facteurs individuels peuvent donc influencer l'adhésion médicamenteuse de façon exacerbée, comme l'estime de soi, l'image corporelle, l'identification aux autres, la « rébellion » envers la conformité sociale et envers l'autorité parentale, la prise de risque [54]. La transition quant à la responsabilité du traitement est souvent difficile, passant d'une dépendance parentale totale à une autonomie complète [92]. La période de coresponsabilité est une période floue entraînant une diminution d'adhésion médicamenteuse de par l'impossibilité de désignation claire du responsable de l'administration des traitements [53 ; 97]. De plus, cette transition de gestion complète du traitement est compliquée à appréhender : elle dépend de l'âge de l'enfant mais surtout de sa maturité et de sa personnalité [38]. Les enfants ont besoin de temps pour acquérir leur autonomie vis-à-vis de

leurs maladies et traitements : une gestion complète par l'adolescent peut prendre une dizaine d'années [98].

Un facteur important de l'adhésion médicamenteuse est donc l'organisation psychocognitive, mais également matérielle de la prise du traitement. Pour faciliter celle-ci, qu'il s'agisse d'enfant ou d'adulte, des ressources matérielles comme un pilulier peuvent être intéressants. Support organisationnel, il peut accompagner notamment les plans de prise complexes [99].

2.3.5 Le système de soins



L'adhésion médicamenteuse est influencée par le système de soins. Qu'il s'agisse d'adulte ou d'enfant, la relation soignant-soigné est la composante majeure de la satisfaction et de la confiance qu'éprouvent les patients envers leur prise en charge [100]. Bien que cette relation puisse être très différente selon les patients et selon les praticiens, l'impact d'une bonne relation sur le suivi du traitement est évident [57].

La première étape dans l'acquisition de la confiance du patient est la cohérence des soins [99], et l'harmonisation des messages des différents soignants [101] ainsi que leur disponibilité [37 ; 102]. Pour favoriser une meilleure adhésion médicamenteuse, la prise en charge se doit d'être rapide et la fréquence de suivi régulière [103], et cela par un même praticien [104]. Cependant, la consultation médicale est souvent vécue comme stressante, autant chez les adultes [105] que chez les enfants [106 ; 107], ce qui entraîne une diminution de la compréhension des informations délivrées [105]. En effet, 50% des informations et recommandations médicales sont oubliés pratiquement immédiatement par les patients [102].

La seconde étape, néanmoins primordiale, est une posture empathique et une écoute active du soignant. Ceci facilite une communication libre et favorise ainsi une relation de confiance entre soignant et soigné [108]. Ainsi, une situation de participation active du patient à sa prise en charge et une position d'égalité avec le soignant favorisera l'adhésion médicamenteuse [103 ; 109]. En pédiatrie, la communication entre le soignant et l'enfant se doit d'être appropriée au stade de développement et au niveau de compréhension de l'enfant [104]. L'interaction entre soignant et soigné se doit d'être dynamique et est souvent complexe. C'est pourquoi en pédiatrie le parent est souvent l'intermédiaire particulier entre patients et professionnels de santé. Il a une place centrale dans la prise en charge de l'enfant [110]. En effet, la relation entre aidants, patients et praticiens est toute particulière [53 ; 111]. La prise en charge de l'enfant est ainsi largement influencée par la compréhension et coopération des parents [70], et est même dépendante de leur capacité à

« coopérer, collaborer et élaborer un partenariat » avec le professionnel sur les recommandations de gestion du traitement [38]. Le parent est en cela un aidant particulier [112].

2.4 Chiffres d'adhésion en pédiatrie

En moyenne, selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2003, 50% des patients adultes atteints de maladie chronique dans les pays développés prennent leur(s) traitement(s) [38]. En pédiatrie, l'adhésion médicamenteuse est de 43 à 100%, avec une moyenne de 58% dans les pays développés [112]. Dans des populations pédiatriques atteintes de cancer, l'adhésion médicamenteuse varie de 48 à 98% [114].

Si on s'intéresse à l'adhésion médicamenteuse pédiatrique en hématologie pédiatrique hors hémophilie, on remarque qu'elle n'est pas optimale [Tableaux I et II]. Elle varie de 16 à 89% dans les pathologies non malignes [64], et de 37 [114] à 98% dans les pathologies malignes [117]. Trente-deux études ont été identifiées après une transplantation pédiatrique d'organes solides. Elles retrouvent une adhésion variant de 22 à 97% [Tableau III]. En post-allogreffe de CSH pédiatrique, deux études sur l'adhésion médicamenteuse ont été identifiées [96 ; 126]. Elles retrouvent une adhésion médicamenteuse à 52% pour 57 patients dont 20 adolescents [126] et 73% pour 6 adolescents [96]. A noter que ces deux études ne sont pas comparables car les méthodes et les populations sont différentes, en plus du fait que la première étude utilise une méthodologie non reconnue et que les médicaments étudiés n'ont pas été spécifiés [126].

Les principaux résultats de ces études sont synthétisés dans les tableaux I, II et III.

2.5 Enjeux de l'adhésion médicamenteuse en post-allogreffe de CSH

La non-adhésion médicamenteuse compromet l'efficacité du traitement à court et/ou long terme, et ainsi augmente la morbi-mortalité des patients [38 ; 40]. Les enjeux de l'adhésion médicamenteuse sont également d'ordre financier, avec un coût global estimé de 25 à 100 millions de dollars par an aux Etats-Unis [42]. En effet, une adhésion médicamenteuse importante est associée à un nombre d'hospitalisations moins importants et donc à un moindre coût global en santé [154].

La non-adhésion aux immunosuppresseurs après une transplantation pédiatrique d'organes solides est corrélée à la morbi-mortalité [148]. Ainsi en greffe rénale, lorsque l'adhésion aux immunosuppresseurs est moindre le risque de rejet aigu est doublé, le risque d'hospitalisation est 1.6 fois plus important et le risque de perte d'organe 1.8 fois plus important [72]. De la même façon, en post-transplantation hépatique, une étude rétrospective

montre que les adolescents ayant une moins bonne adhésion aux immunosuppresseurs (44.5% versus 76.7%) ont plus de rejet aigu retardé (33.3% versus 9.3%, $p < 0.0069$) [73].

En post-allogreffe pédiatrique de CSH aucune étude corrélant l'adhésion médicamenteuse à la CsA aux résultats cliniques n'a été identifiée. Cependant, l'utilisation de la CsA doit être très rigoureuse. En effet, sa concentration dans le sang est corrélée aux GVH [35], et aux rechutes post-allogreffe de CSH [18 ; 32]. C'est pourquoi l'adhésion à la ciclosporine doit être optimale en post-allogreffe de CSH. De la même façon, aucune étude de corrélation entre adhésion médicamenteuse et antibioprophylaxie n'a été identifiée. Cependant, celle-ci est essentielle (cf 2.1.5.2. *Infectieuses*) et on peut penser que l'adhésion médicamenteuse doit également être optimale [14].

Tableau I : Adhésion médicamenteuse en hématologie maligne pédiatrique

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Pathologie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Smith, 1979 (114)	N=8 patients Age ≥ 11 ans	LAM, LAL, LNH	prednisone	Dosage urinaire	37%
Tebbi, 1986 (53)	n= 46 patients et 40 parents Age : 2.5-23 ans (médiane 6.85)	Leucémies aiguës (56-59%), LH (12-18%), autres lymphomes (15-18%), autres maladies (4-12%)	MTX, 6MP, prednisone, procarbazine, tamoxifène	Combiné : Entretiens parents (n=22), dosages sanguins	60%
Tamaroff, 1992 (115)	n1=21, n2=29 Ages médians : Gp1 : 15.6 +- 2.2 ans Gp 2 : 19.1 +- 4.1 ans	Gp1 : 15 LAL, 6 LH Gp2 : LH	Gp1 : prednisone Gp2 : pénicilline	Gp1 : dosages sanguins du métabolite Gp2 : dosage urinaire	Gp1 : 48% Gp2 : non pris en compte
Lau, 1998 (50)	n=24. Age : 2.9 – 17.2 ans (médiane 7.3)	LAL	maintenance : 6MP	MEMS	77% (seuil 90% prises) 83% (seuil 80% prises)
Kennard, 2004 (81)	n= 44 Age : 13-17 ans (médiane 15.3)	LAL, LH, LNH (et d'autres pathologies d'oncologie médicale)	cotrimoxazole	Dosages sanguins	73%
DeOliveira, 2004 (116)	n= 39 Age : 1.5-16.3 ans (médiane 4.8)	LAL	maintenance : 6MP	Combiné : Questionnaire patients/aidants, dosages sanguins	46%
DeOliveira, 2005 (117)	n1 = 73 aidants Age : 1.2-16.3 ans (médiane 4)	LAL	maintenance : 6MP, MTX IM	Questionnaire	48-98%
Lehrnbecher, 2008 (118)	n= 216 Age : 1mois-27 ans (médiane 8)	Leucémie, lymphome (et d'autres pathologies d'oncologie médicale)	cotrimoxazole	Questionnaire patient/aidant	87%
Mancini, 2012 (95)	n = 64 dont 12 patients (Age : 11-17 ans) 31 parents d'enfants et 12 parents d'adolescents	Leucémie aiguë	maintenance : MTX, 6MP	Combiné : Questionnaire patient/parent, avis des praticiens	85-92%
Bhatia, 2012 (68)	n=327. Age : 1-19 ans (médiane 4)	LAL	6MP	Combiné : MEMS, dosages sanguins	90%

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Pathologie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Bhatia, 2014 (119)	n= 298 Age : 2-20 ans (médiane 6)	LAL	6MP	MEMS	80%
Rohan, 2015 (120)	n=139 Age : 7-19 ans	LAL, lymphome lymphoblastique	6MP	MEMS	86%

Abréviations : 6MP : 6mercaptopurine, IM : intramusculaire, LAM : leucémie aigue myéloïde, LAL : leucémie aigue lymphoïde, LH : lymphome hodgkinien, LNH : lymphome non-hodgkinien, MEMS : Medication Event Monitoring System, MTX : méthotrexate.

Tableau II: Adhésion médicamenteuse en hématologie non-maligne pédiatrique

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Pathologie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Elliott, 2001 (121)	N= 50 aidants (mère) Age : 6-60 mois	drépanocytose	pénicilline	Questionnaire aidant MPR	40% 88%
Alvarez, 2009 (45)	N=21 patients Age médian 13.8 +- 4.2 ans	drépanocytose	déférasirox	Combiné : Décompte des prises, Questionnaire patient/aidant	71%
Patel, 2010 (122)	N= 93 patients Age : 0.5-20ans (Médiane 7)	Drépanocytose, Beta thalassémie	acide folique pénicilline hydroxyurée prévention de l'asthme	MEMS	61% 55% 60% 54%
Thornburg, 2010 (123)	N=75 patients Age : 3.5-17.8 ans (médiane 11.2)	drépanocytose	hydroxyurée	Echelle visuelle analogique Score de Morisky Questionnaire praticien MPR	82% 84% 85% 49%
Brandow, 2011 (124)	N = 220 patients Age : NP	drépanocytose	hydroxyurée	Questionnaire patient VGM/taux HbF	84% 75%/71%
Rashid, 2012 (125)	N=510 patients Age : 3-47 ans (médiane 19.8)	Beta thalassémie	déféroxamine	Questionnaire patient/aidant	82%
Walsh, 2014 (64)	REVIEW Age < 25 ans	drépanocytose	antibioprophylaxie (13 articles) chelation (5 articles) hydroxyurée (5 articles) Tous (1 article)	REVIEW 24 articles	16-89%

Abréviations : MEMS : Medication Event Monitoring System, MPR : Medication Possession Ratio, VGM : Volume globulaire moyen, HbF : Hémoglobine F.

Tableau III : Adhésion médicamenteuse après une transplantation pédiatrique

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Organe(s) transplanté(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Phipps, 1990 (126)	N=37 Age : 1 mois- 20 ans (médiane 9.1)	LAL (11), LAM (21), autres (23)	NR	Rétrospective dossiers médicaux (3ans)	52%
Shemesh, 2000 (127)	n=19. Age 9-20 ans (médiane 13.95)	foie	tacrolimus	Combiné : avis infirmier/praticien, dosage sanguin	84%
Shaw, 2003 (69)	n=112 : 48 enfants, 64 adolescents Age 8.7-21.7 ans (médiane 15.2)	Rein	tacrolimus ciclosporine	Dosage sanguin	67%
Penkower, 2003 (128)	n=22. Age 13-18 ans (médiane 16)	Rein	tacrolimus ciclosporine	Entretien patient	86%
GersonAC, 2004 (46)	n ₁ =7 n ₂ = 6 Age 2.4-20.9 ans (médiane 11.5)	Rein	tacrolimus ciclosporine	Gp 1 : MEMS et dosage (+avis praticien) Gp 2 : dosage sanguin (+avis praticien)	60% 80%
Rumbo, 2004 (129)	n=14. Age 12-17 ans	foie	azathioprine	Dosage sanguin	71 %
Shemesh, 2004 (130)	n=81. Age 0.5-21.5 ans (30 >8 ans)	foie	tacrolimus ciclosporine	Dosage sanguin questionnaire patient/aidant avis infirmier / praticien	Standard deviation 2.48 70 / 70% 52 / 60%
Falkenstein , 2004 (131)	n=234. 28 < 10 ans. 12>10 ans	foie	tacrolimus ciclosporine	Combiné : marqueurs biologiques, dosage sanguin	83%
Feinstein, 2005 (132)	n=79. Age >12 ans	Rein	tacrolimus ciclosporine	Combiné : dosage sanguin, questionnaire	84%
Wray, 2006 (133)	n=40. Age 12.3–24.9 ans (médiane 17.87)	Coeur (33), Coeur-poumons (7)	tacrolimus ciclosporine	Questionnaire patient si intentionnel, dosage	72% (non intentionnel) 82% (intentionnel)
Berquist, 2006 (134)	n=97. Age 12-18 ans (médiane 15.5)	foie	tacrolimus ciclosporine	ND	62%

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Organe(s) transplanté(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Maikranz, 2007 (135)	n=70. Age 7-18 ans (médiane 13.32)	Coeur (42), rein (28)	IS	MEMS (28) questionnaire aidant	69% 97 %
Takemoto, 2007 (136)	n=396. Age <18 ans : 91	Rein	tacrolimus ciclosporine	MPR	56 %
Wu, 2008 (137)	n=27. Age 12.8-16.0 ans (médiane 14.4)	Rein	Tacrolimus ciclosporine azathioprine prednisone, MMF	Questionnaire	70%
Fredericks, 2008 (138)	n=38. Age 12-17.9 ans (médiane 15.1)	foie	tacrolimus	Dosage sanguin	42 %
Stuber, 2008 (139)	n=68. Age <21 ans	foie	tacrolimus	Dosage sanguin	50% standard deviation > 2.5
Zelikovsky, 2008 (140)	n=56. Age 11-18 ans (médiane 14.27)	Rein	IS	Questionnaire	62/78%
Delucchi, 2008 (141)	n=150. Age 10-22 ans (médiane 17)	Rein	Immuno-suppresseurs	Combiné : marqueurs biologiques, dosage sanguin, questionnaire si suspect	90%
Simons, 2009 (142)	n=71 patients (Age 11-21 ans, médiane 15.8) 78 parents	rein(47), foie (20), coeur (14), poumons (1)	tacrolimus ciclosporine rapamune	Combiné : questionnaire, dosage	27% (rein 28% ; foie 25% ; cœur 29% ; poumons 0)
Chisholm, 2009 (143)	n=877. Age median: 11.9 ans	Rein	tacrolimus ciclosporine	MPR	92%
Dobbels, 2010 (144)	n=23 familles : 23 enfants/22 parents Age 11-18 ans (médiane 15)	Rein	tacrolimus (14) ciclosporine (7) autres IS (2)	Combiné : questionnaire patient/parent dosage sanguin avis praticien	22% 26 / 27% 62% 52%
Masuda, 2010	n=108. Age 9-21 ans (médiane 18)	foie	tacrolimus ciclosporine	Combiné : dosage sanguin, marqueurs biologiques (entretien si	94%

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Organe(s) transplanté(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
(145)				suspect)	
Wu, 2010 (146)	n=55. Age médian 13.3ans	foie (32), rein (23)	tacrolimus, cyclosporine, MMF sirolimus Prednisone, cotrimoxazole	MEMS	70%
Fredericks 2010 (147)	n=71. Age 11-20 ans (médiane 12)	foie	tacrolimus ciclosporine	Dosage sanguin	30% 27%
Simons, 2010 (148)	n=66 familles 51 patients (Age 12-22 ans, médiane 17.1) 62 parents	rein(39), foie(16), Coeur(10), poumons(1)	tacrolimus ciclosporine sirolimus	Questionnaire parent/patient Dosage sanguin	86/88% (50/57 %) 57%
Ingersky, 2011 (99)	n=13. Age 14-18 ans (médiane 15.7)	Rein	IS	MEMS	74%
Pai, 2012 (149)	n=48 (2 non transplantés : syndrom <i>nephrotic</i>) Age 10-25 ans (médiane 16.52)	Rein	tacrolimus sirolimus	MEMS questionnaire patient dosage sanguin	80 % 97 % Standard deviation : 2.17
Oliva, 2013 (150)	n=2030. Age médian: 6 ans	Coeur	IS	NR	91%
Claes,2014 (151)	n=10. Age 2-11 ans (médiane 6.5)	rein(5), foie(5)	tacrolimus (9) ciclosporine (1) comedications	Combiné : Questionnaire aidant Dosage sanguin Avis infirmier	30% 60/80% 90% 30%
Akchurin, 2014 (152)	n=47 Age NR n ₁ =25 «après transition chez adulte» (T1=avant.T2= après) n ₂ =22 « perte d'organes avant transition»	Rein	tacrolimus	Dosage sanguin	59% n ₁ =68% (T1=T2) n ₂ =32%
McCornick, 2014 (153)	n=72. Age 12-21 ans (médiane 17.8)	rein (37), foie (27), cœur (5), cœur & rein (2), rein & foie(1)	IS et autres médicaments	Questionnaire patient	96% (88%)

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Organe(s) transplanté(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
Mc Grady, 2014 (96)	n=6. Age 12-18 ans (médiane 14.9)	Hématologie maligne(4), non-maligne (1), oncologie (1)	Tacrolimus, cyclosporine Fluconazole, voriconazole Aciclovir, cotrimoxazole	Combiné : MEMS, dosage sanguin	73%

Abréviations : LAM : leucémie aigüe myéloïde, LAL : leucémie aigüe lymphoïde, MEMS : Medication Event Monitoring System, MMF : mycophenolate mofetil, MPR : Medication possession ratio, NR : non-renseigné, T1 : Temps 1, T2 : Temps 2.

La lecture de ces articles révèle une adhésion médicamenteuse très différente selon les études, avec un intervalle allant de 16 à 98%. Ceci peut s'expliquer par l'hétérogénéité des méthodes de mesure. En effet, aucun "gold standard" n'existe car aucune méthode n'est optimale (cf 2.2.2 *Méthodes de mesure*).

De plus, on peut dire, qu'indépendamment de la méthode de mesure, l'adhésion médicamenteuse après une transplantation pédiatrique ainsi qu'en hématologie pédiatrique n'est pas optimale. En effet seulement 4 études ont obtenu une adhésion médicamenteuse supérieure à 95%, 10 études une adhésion supérieure à 90% et 24 études une adhésion supérieure à 80%.

Il est également important de noter que les méthodes subjectives mesurent l'adhésion du patient par l'intermédiaire de son aidant dans 12 études. Lorsqu'il y a eu comparaison, la mesure d'adhésion médicamenteuse de l'adolescent et de son aidant est comparable [130; 148].

2.5 Un moyen d'améliorer l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie : l'Education Thérapeutique du Patient

2.5.1 Concept

L'OMS définit l'Education thérapeutique du patient (ETP) en 1998, comme « devant aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » [155]. Puis le cadre légal français, avec l'article 84 de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) n° 2009-879 du 21 juillet 2009 inscrit l'ETP dans le parcours de soins du patient et lui donne pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant l'adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie [156]. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National de Prévention et Éducation pour la Santé (INPES) parlent plutôt de reconstruction d'identité et de conciliation des projets de vie et exigences de la prise en charge thérapeutique [157; 158 ; 159].

L'annonce d'un diagnostic de maladie, notamment chronique, est une rupture dans la continuité de la vie, comme le dit Clément Marot (16^e siècle) dans son poème *de Soy même* :

*« Plus ne suis ce que j'ai été
Et plus ne saurai jamais l'être
Mon beau printemps et mon été
Ont fait le saut par la fenêtre »*

Après l'annonce du diagnostic, le processus d'adaptation du patient à sa maladie commence. Ce processus est à rapprocher du processus de deuil [160], mais il s'en distingue par le fait qu'il s'agit d'un processus d'adaptation et non d'acceptation. Cette nouvelle nécessite un temps d'intégration. Le patient passe par une incrédulité et une révolte qui va lui permettre de faire face, en anglais « coping ». Si cette étape n'a pas lieu mais que le déni ou un refus prend sa place, le patient pourra s'ancrer dans une résignation voire une dépression. Puis le patient s'adapte, et se projette à nouveau dans le futur. Il apprend à vivre avec sa maladie [161]. Le modèle d'« empowerment » parle ainsi de véritable « transformation de soi » [162].

Le terme « Éducation » vient du latin « Educere » et signifie « conduire hors de, faire sortir ». L'éducation thérapeutique du patient a pour but d'aider le patient à apprendre à vivre avec sa maladie, ou devrait-on dire, à intégrer sa maladie à sa vie. C'est un moyen intéressant d'encouragement et d'accompagnement des patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur prise en charge [38 ; 43].

2.5.2 Démarche

Rappelons que délivrer l'information au patient ou à ses représentants légaux est une obligation déontologique et légale [156]. Elle se doit d'être hiérarchisée, synthétique, claire et compréhensible, et présenter les bénéfices, les inconvénients ainsi que les alternatives éventuelles des thérapeutiques et soins proposés [163 ; 164]. Comme énoncé dans le Programme National pour la Sécurité du Patient (PNSP) 2013-2017, mieux communiquer avec le patient passe par la facilitation de l'information donnée, notamment lors de l'entrée et la sortie d'hospitalisation du patient [165]. L'information orale est primordiale, et le document écrit est un complément intéressant. Véritable aide pour les patients et leurs proches, il permet au patient de s'y reporter et d'en discuter avec les personnes de son choix [163]. Dans les populations pédiatriques, ce sont les titulaires de l'autorité parentale qui exercent le droit du mineur à l'information et cela dans son intérêt [164]. Cependant, afin de promouvoir un partenariat entre parents et adolescents, il est nécessaire de fournir les informations à la fois aux patients et aux parents, dans un même temps.

Mais est-ce qu'une simple information permet au patient ou à son aidant de prendre les décisions sur son état de santé, et ainsi accepter ou refuser les actes de soins proposés? Donner toutes les « cartes en main » suffit-il pour « jouer » ? La démarche d'ETP va au-delà d'une simple information structurée et compréhensible pour les patients. Elle propose de travailler sur les capacités d'apprentissage en offrant des connaissances (« savoirs »), capacités (« savoirs-être ») et compétences (« savoirs-faire ») au patient et à son aidant [43 ; 155]. Des référentiels de compétences permettent de hiérarchiser les priorités de santé en

amont d'un programme d'ETP ou d'actions éducatives ciblées [166]. Ceux-ci sont utilisés pour énoncer les tâches à accomplir et ressources à mobiliser pour y parvenir [108]. De plus, l'ETP intègre dans son concept le respect du temps du patient et de ses objectifs : « prendre le patient là où il est pour l'emmener là où il veut aller ».

Le concept et la démarche d'ETP s'appuient ainsi sur 3 piliers :



- une identification des besoins individuels du patient

Des objectifs éducatifs personnels sont identifiés lors d'un bilan éducatif biopsychosocial et ainsi une offre d'ETP est proposée, co-construite entre le patient et le professionnel de santé [167-171].

- un environnement sécurisant, motivant et didactique [172]

Un apprentissage progressif et une pédagogie adaptée favorisera le développement et la conservation de comportements et attitudes d'autogestion [171]. L'équipe pluridisciplinaire est un prérequis indispensable [161 ; 171].

- une alliance thérapeutique entre le patient et le professionnel de santé

Le PNSP 2013-2017 spécifie l'importance de l'information donnée mais également celle de la communication entre patient et professionnel [165]. En effet, renforcer le partenariat soignant-soigné va permettre au patient d'être co-auteur de sa sécurité [165]. Il prendra conscience de l'impact de ses actions et choix et cette relation favorisera le maintien de ses décisions et attitudes de santé [173 ; 174]. Pour cela, le soignant se doit d'être à l'écoute, dans une posture empathique et d'adopter un rôle proactif du professionnel de santé par la facilitation de la parole du patient et la réponse à ses interrogations [108 ; 175].

2.5.3 Problématique spécifique de l'ETP en pédiatrie

Comme tout individu, chaque enfant est un apprenant différent. Il est donc nécessaire de prendre en compte son passé social et son expérience de la maladie. De la même façon que chez l'adulte, les outils utilisés devront être choisis afin de coller au mieux à l'univers de l'enfant [176]. La plupart des interventions à succès chez l'enfant sont comportementales. Par exemple les programmes ludo-éducatifs à base d'échange de jetons associent le fait de prendre le traitement avec le droit de prendre autre chose (jetons ou images) c'est-à-dire d'accéder à certaines activités, etc. Ceci va aider l'enfant à comprendre la nécessité du traitement [42]. Evidemment l'ETP pédiatrique doit permettre à l'enfant et l'adolescent d'acquérir des compétences adaptées à son âge [177]. Elle nécessite d'être présente dans un continuum de prise en charge [98; 178].

Les parents ont un rôle particulier dans la prise en charge (cf 2.2.3.4.2 *Déterminants externes*) et sont titulaires de l'autorité parentale. De ce fait, il est important qu'ils puissent bénéficier d'actions interventionnelles en santé comme l'éducation thérapeutique [179]. Une étude randomisée montre le moindre mésusage d'antibiotiques et l'amélioration de la satisfaction des familles après des actions d'éducation auprès de parents [180]. Les actions interventionnelles permettront aux parents de renforcer leurs actions directes et indirectes sur les comportements et attitudes en santé de leurs enfants, ne serait-ce qu'en favorisant le dialogue « intra-familial » [181 ; 182] et en promouvant un partenariat entre parents et adolescents [38].

2.5.4 Impact de l'ETP sur l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie



Le concept d'ETP est largement utilisé en pédiatrie, notamment dans des pathologies chroniques comme l'asthme, le diabète, et le VIH [183; 184]. D'après une méta-analyse en pathologies chroniques pédiatriques l'impact des interventions de promotion de l'adhésion médicamenteuse sur les bénéfices en santé est moyen à élevé [185]. En effet, ces interventions diminuent le nombre de ré-hospitalisation en urgence pour exacerbations aiguës chez des enfants asthmatiques par exemple [186]. De plus, l'ETP augmente la qualité de vie de ces patients atteints de maladies chroniques [186 ; 187; 188].

A noter que des actions interventionnelles autres que l'ETP existent, comme l'envoi d'un SMS avant la prise du médicament. Ainsi l'adhésion au tacrolimus après une transplantation ou à l'hydroxyurée chez des patients atteints de drépanocytose est améliorée lors d'une intervention d'envoi de SMS à l'un des aidants de l'enfant [189; 190]. Une supervision électronique de la prise médicamenteuse améliore également l'adhésion à l'hydroxyurée chez les enfants atteints de drépanocytose [190 ; 191]. Au contraire, une journée d'éducation et de soutien sur le traitement (« Desferal day camp ») n'améliore pas l'adhésion à la déféroxamine d'enfants atteints de drépanocytose par rapport à un groupe témoin n'ayant pas suivi la journée [192]. En hématologie maligne, un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé montre une augmentation de l'adhésion à la 6-mercaptopurine et au cotrimoxazole après utilisation d'un jeu vidéo sur la « destruction » des cellules malignes [193].

Les indicateurs des interventions éducatives qu'il s'agisse d'ETP ou autres peuvent être l'adhésion médicamenteuse mais pas uniquement. En effet, elles améliorent les connaissances spécifiques des patients pédiatriques atteints de maladies chroniques sur leur maladie, symptômes et risques de complication, et celles de leurs aidants [59 ; 179; 188 ; 194-196], mais également les pratiques ou compétences techniques des patients et de leurs aidants vis-à-vis de la maladie et des thérapeutiques [59 ; 194 ; 197], le sentiment

d'auto-efficacité personnelle [198] ainsi que la motivation des patients à s'engager et maintenir leur implication dans la gestion des médicaments [199]. Dans certains cas, ces indicateurs sont corrélés à une augmentation de l'adhésion médicamenteuse [59 ; 194 ; 196-198]. Cependant, d'autres indicateurs tels que la mobilisation des ressources du système de soins, la participation aux décisions sur leur prise en charge sont pertinents [40], mais ils n'ont pas été retrouvés dans des études pédiatriques.

Aucune étude en post-allogreffe pédiatrique de CSH sur l'impact de l'ETP n'a été identifiée, et en France aucun programme d'ETP n'est autorisé. Pour la période post-transplantation pédiatrique d'organes solides, au moins un programme d'ETP est autorisé en France : « post-transplantation hépatique ou intestinale pédiatrique » de l'Hôpital Necker (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), et deux études ont été identifiées [179 ; 200]. Notamment, une étude randomisée sur 29 patients de 2 à 18 ans (médiane 12 ans) greffés de rein montre une amélioration de l'adhésion à la ciclosporine et l'azathioprine à court terme, et de façon durable pour la prednisone, après intervention combinant le visionnage d'une vidéo, la dispensation d'un livret d'informations et d'un calendrier de prise ainsi que la revue des médicaments avec les parents et l'enfant [200].

Pour conclure, l'impact de l'ETP et d'autres interventions éducatives est indéniable sur l'adhésion médicamenteuse en pédiatrique, la qualité de vie des patients et la morbi-mortalité par les marqueurs biologiques et cliniques. Cependant l'impact des différentes interventions est difficilement comparable d'une étude à l'autre de par leur grande diversité. Les interventions éducatives manquent d'homogénéité [184].

3. EXPLORER LES REPRESENTATIONS DES PATIENTS ET DES AIDANTS



3.1 Définition

D'après le Larousse, en psychologie, la représentation est une perception, une image mentale qui rend sensible au moyen d'un symbole, d'une figure, d'un signe. En sociologie, la représentation sociale est un concept qui se définit comme « une perception, une connaissance [...], un savoir » [201]. Ensemble organisé d'informations, d'opinions, d'attitudes, de croyances et de pratiques à propos d'un objet donné, elles sont « socialement produites et fortement marquées par des valeurs correspondant au système socio-idéologique et à l'histoire du groupe » social. « Élément essentiel de sa vision du monde » [202], véritable code d'échange social, les représentations permettent d'établir une communication et un ordre au sein du groupe social. Boutry parle ainsi du « prisme du référentiel social » [203]. Elles facilitent l'orientation des individus dans leur monde matériel et social, et favorise leur maîtrise de celui-ci [204].

Le concept de représentation sociale présente quatre fonctions principales : identitaire, justificatrice, orientatrice, et de savoir [205]. En effet, elles définissent l'identité sociale permettant de justifier les choix et comportements, guident les pratiques et les comportements et permettent de comprendre et d'expliquer la réalité, de donner un sens [206]. Ainsi les représentations sociales, également appelées perceptions, croyances ou conceptions, sont à la base des raisonnements (dimension cognitives) même intimes (infracognitive), des émotions vécues (affective), et des perceptions corporelles (perceptive) [207]. De plus, la prise de conscience de ses croyances par l'individu aura un impact sur son comportement (dimension méta-cognitive) [208]. Les représentations sociales contribuent donc à induire ou inhiber des attitudes et comportements [209].

3.2 Un prérequis à l'Education Thérapeutique du Patient

« L'impact des représentations de la maladie et des thérapeutiques dans le processus d'apprentissage et la genèse des comportements en santé » semble non négligeable [40]. En effet, véritable modèle psychosocial explicatif des comportements et des modes de vie, les représentations sociales sont le principal facteur influençant la construction, l'adoption et le changement des comportements de santé [182]. Ainsi, intégrer le rapport qu'a le malade à sa prise en charge et à son traitement médicamenteux mais également à l'ensemble de son environnement permet de comprendre l'attitude d'adhésion médicamenteuse et de l'appréhender [161 ; 210]. Une exploration des représentations des

patients vis-à-vis de leur maladie et thérapeutiques permet d'identifier des « leviers » et des « freins » à l'adhésion médicamenteuse [203 ; 211; 212], et s'inscrit par cela dans une démarche de compréhension des facteurs d'adhésion médicamenteuse.

Outre la dimension affective de la maladie et de la thérapeutique, les représentations des patients peuvent également interférer avec la compréhension des informations reçues et ainsi avec les actions d'informations et de formations. En effet, les « idées » que se font les patients, leurs explications de la réalité, leurs perceptions des choses, directement liées à leur « référentiel », sont un véritable filtre d'interprétation et de compréhension vis-à-vis de l'information reçue [161 ; 202]. Aborder le patient dans ses différentes dimensions favorisera l'adaptation de l'information donnée et de l'offre éducative en prenant en compte leur « vision du monde » [161 ; 202 ; 203].

3.2 Méthodes d'analyse

Les représentations sociales peuvent être explorées par des méthodes quantitatives ou qualitatives. Dans le cadre de la recherche en santé, c'est la quantification qui prédomine encore actuellement, mais depuis une dizaine d'années celle-ci s'oriente également vers la recherche qualitative et rejoint ainsi les sciences humaines et sociales comme la psychologie, la sociologie, et la recherche éducative.

3.2.1 Recherche quantitative



Technique de recherche quantitative, le questionnaire est utilisé pour recueillir des données telles que les croyances, principes, attitudes, opinions des patients. Il peut être rempli seul par le patient (auto-questionnaire) ou en entretien avec le professionnel de santé. Les questions peuvent être ouvertes ou fermées, et plus ou moins orientées. Les résultats seront traduits en chiffres et interprétés numériquement voire statistiquement. L' « Illness Perception Questionnaire » est un exemple de questionnaire permettant l'étude des perceptions ou représentations [213].

Cependant, la recherche quantitative chiffre le réel et en cela reste réductrice. Elle permet peu l'expression des ressentis et commentaires du patient. Il y a également peu de place en recherche quantitative pour l'exploration de nouvelles hypothèses [214 ; 215].

3.2.2 Recherche qualitative



La recherche qualitative permet de fournir une description, comprendre une situation et expliquer un comportement [216 ; 217]. En cela elle s'adapte parfaitement à l'exploration des représentations.

Dans un premier temps il s'agit de récolter les données. Pour cela différents types d'entretiens sont possibles :

- approfondis : ils recueillent des données détaillées sur des thèmes définis à l'avance.
- de groupes ou « focus groups » : ils font appel aux interactions de groupe.
- en groupes nominal : ils recueillent des données individuelles par expressions verbale et écrite.
- directifs ou semi-directifs : ils utilisent un guide d'entretien ou trame comportant des questions ouvertes regroupées autour de thèmes à aborder [216].

Une analyse qualitative par entretien semi-dirigé nécessite peu de sujets pour obtenir des résultats interprétables. Ce nombre doit être suffisant pour permettre une bonne représentativité de la population étudiée (ici tranche d'âge importante et pathologies différentes). Si ce nombre est trop important, il y aura saturation des données recueillies et l'analyse perdra en efficacité. Ainsi, la récolte de données s'arrête lorsque le chercheur estime qu'il arrive à saturation des données (redondance). A noter que le nombre d'entretiens est également fonction de la faisabilité de l'étude.

Les entretiens sont enregistrés pour s'assurer de l'habileté du chercheur et permettre l'interprétation des données.

Le principe de triangulation de l'interprétation oblige l'analyse des données par plusieurs chercheurs. Afin d'obtenir une étude valide et reproductible, il est important de respecter ces critères qualité [216 ; 218]. En effet, ces étapes sont très subjectives et soumises à la sensibilité et aux connaissances du chercheur, et la triangulation des chercheurs s'efforce d'augmenter l'objectivité de la méthode [219].

3.2.2.1 Analyse manuelle



Il existe plusieurs types d'analyses manuelles des données collectées [217 ; 220] :

- la phénoménologie : qui décrit une expérience de vie et son vécu
- l'analyse de discours : qui décrit l'organisation rhétorique et l'argumentaire d'un texte ou d'un discours

- la théorie ancrée ou « grounded theory » : qui permet de développer une théorie
- l'approche inductive : qui permet de dégager les significations centrales et évidentes des données, relevant des objectifs de recherche

- Pour tout type d'analyse manuelle, il s'agit de préparer les données brutes par la retranscription dans un même format, sans reformulation ni simplification. Ces données brutes sont le matériel de l'étude dit *verbatim*.

Pour une approche inductive, il s'agit d'utiliser la lecture détaillée des données brutes afin de faire émerger des catégories [217]. Elles doivent être fréquentes, dominantes et significatives. Pour cela dans un premier temps il s'agit de repérer des segments de *verbatim* ou unités de « sens », puis dans un second temps de le regrouper en catégories et enfin d'induire une hiérarchie entre ces catégories [214 ; 220].

La présentation d'une analyse inductive se fait sous forme de « modèles » par la réduction et condensation du *verbatim* en catégories et sous-catégories.

3.2.2.2 Analyse par logiciel



La qualité d'une étude de recherche qualitative repose en grande partie sur la capacité du chercheur à donner un sens au *verbatim*. En effet, l'analyse ne doit pas être une opération standardisée. Toutefois de nombreux outils informatiques ont été développés, comme Tropes^R, NVivo^R, Lexica^R. Ils sont une véritable aide à la théorisation, mais ne doivent pas prévaloir sur la structure logique du chercheur : les logiciels ne peuvent pas faire l'analyse à la place du chercheur [221 ; 222]. Chaque logiciel de recherche qualitative a ses avantages et inconvénients. Le choix de l'un ou de l'autre se fait en général sur l'habileté du chercheur à s'en servir.

L'analyse par logiciel, additionné à l'analyse manuelle, permet la triangulation « théorique » et augmente ainsi l'objectivité de la méthode.

3.3 Analyse qualitative des représentations des patients en pédiatrie

Comme nous l'avons vu (cf 2.3.2.2 *Recherche qualitative*), la recherche qualitative permet de donner un sens à des données brutes. Or la notion de « donner du sens » est la plus importante du concept de représentation sociale [206] et l'exploration des représentations permet ainsi d'expliquer les comportements en santé [216] (cf 2.3.2

Définition). C'est pourquoi nous focaliserons nos recherches sur l'exploration des représentations par recherche qualitative.

En pédiatrie, les représentations de la maladie et des thérapeutiques ont été investiguées dans de nombreuses pathologies. Ainsi en diabétologie, des études établissent le lien entre la perception de la maladie et thérapeutique et les conséquences biologiques (HbA1c) [223], ou d'autres mettent en regard les représentations des patients et celles de leurs aidants [176]. Chez des adolescents atteints d'asthme, les perceptions ou représentations de leur maladie et de sa gestion montrent la part importante de l'individu dans cette gestion mais également de sa famille [97]. En hématologie pédiatrique hors hémophilie, deux études ont pu être identifiées. Elles concernent l'hématologie maligne et ont pour objectif de comprendre les comportements d'adhésion médicamenteuse à la 6-mercaptopurine, traitement d'entretien des LAL [224 ; 225]. L'une des études révèle le désir de « normalité » des adolescents, l'égoïsme comme facteur de non-adhésion, le lien de causalité immédiat (mais non à long terme) entre prise et dosage, l'implication et le soutien parental comme facteur d'adhésion au traitement [224]. Dans le processus d'adhésion médicamenteuse, 3 stades ont été identifiés : reconnaître le traitement comme nécessaire, prendre le contrôle sur sa santé, puis gérer sur le long terme (les effets indésirables, le quotidien, etc.) [225].

Deux études qualitatives des représentations après une transplantation pédiatrique de CSH ont pu être identifiées mais elles n'abordent pas les médicaments [226 ; 227]. En élargissant notre recherche aux transplantations pédiatriques d'organes solides, 4 autres études ont été retrouvées [99 ; 228 ; 229 ; 230]. Toutes les études utilisent des entretiens semi-dirigés et le nombre de patients de ces études varient entre 4 et 28.

Les principaux résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau IV.

Tableau IV : Représentations des patients après une transplantation pédiatrique

Etudes	Organe	Objectif(s)	Nombre (n) participants & âge	Type d'entretien	Principaux résultats
Stilley, 2006 (228)	cœur	Evaluer la maturité au regard du comportement d'adhésion médicamenteuse	N=9 Age : 15-27 ans (majorité > 21 ans)	Entretiens semi-dirigés (Guide disponible)	-Faire confiance aux autres (≠ douteux) -Percevoir sa famille comme un soutien (≠ trop protective) -Etre connecté aux autres (≠ isolé) -Avoir une perspective optimiste (≠ fataliste) -S'attacher au long terme (≠ court-terme) -Changer et évoluer (≠ rester statique)
Mc Allister, 2006 (229)	cœur	Explorer les différences de motivation entre patient adhérent et non-adhérent, et les stratégies d'augmentation de l'adhésion	N=4 Age : 14-16 ans	Entretiens semi-dirigés (Guide disponible)	-Soutien familial, amis, communauté et relations sociales -Rejet de greffe précoce (peur d'un second rejet et de la mort)
Pradère, 2008 (227)	CSH (allogreffe)	Comprendre le processus psychologique de guérison d'enfants drépanocytaires par l'exploration des représentations sur la maladie, la greffe, et la guérison	N=28 patients et 25 pères, 26 mères Age : 4-24 ans (médiane 14 ans)	Entretiens semi-dirigés : un individuel et un familial	-Greffe : impact bénéfique sur ressentis intérieurs mais bouleversement des représentations d'un rapport à soi-même, aux autres et au monde (réorientation du processus de développement de l'enfant, et vie des familles ; isolement de la greffe et menace de mort de la maladie) -Guérison : travail psychique par étapes, et jamais fixée (problématique liée à la maladie peut intervenir à tout moment). Le temps de guérison psychique est à distinguer de celui somatique
Ingersky, 2011 (99)	rein	Evaluer les stratégies d'adhésion au traitement et leurs mesures objectives	N= 17 familles : 17 patients, 17 aidants Age : 15.7 ans ±1.2	Entretiens semi-dirigés (Guide non disponible)	-Organisationnelle (pilulier, calendrier) -Ponctuelle (alarmes, pense-bête) -de vérification (verbale, ou par pilulier) -Educationnelle (conséquences) -Incorporation aux comportements actuels (routine, analogie à une autre action)
Tong, 2011 (230)	rein	Explorer les expériences et les perspectives des patients	N=22 Age : 12-19 ans	Entretiens semi-dirigés	Redevenir « normal » : Facilitateurs : développer propre identité, acceptation des pairs, instaurer routine des médicaments, liberté et énergie, support structure Barrières : crise identitaire, rejet des pairs, aversion des médicaments, limitations du style de vie, peurs et

Etudes	Organe	Objectif(s)	Nombre (n) participants & âge	Type d'entretien	Principaux résultats
					incertitudes
Manookian , 2014 (226)	CSH (non précisé)	Explorer l'expérience et le vécu de la greffe pour mieux comprendre les préoccupations, émotions, et attentes	N=6 Age : 6-17 ans (en présence de la mère de l'enfant)	Entretiens semi-dirigés (Guide disponible)	-Réjouissance de la greffe -Approfondissement des liens familiaux -Passage difficile (isolement, peur)

Abréviations: CSH : cellules souches hématopoïétiques.

La lecture de ces articles ne permet pas de dégager des facteurs d'adhésion médicamenteuse. Cependant, elle permet d'identifier des thèmes récurrents dans les représentations des patients après une transplantation : la peur (de la greffe, et du rejet de greffe) et de l'isolement [226 ; 228; 229], l'ambivalence de la greffe (réjouissance, et difficulté) [226; 227], et l'importante place de la famille à la fois dans la prise en charge du patient et dans son adhésion médicamenteuse, et notamment de par son soutien à l'enfant [226-229].

Il est important de relever que les études identifiées sur les représentations en analyse qualitative focalisent sur des populations d'adolescents [99; 228 ; 229]. En effet même si certaines techniques comme le jeu, le dessin, la mise en situation permettent d'accéder à quelques données [176], explorer les représentations vis-à-vis de la maladie et thérapeutique chez les enfants plus jeunes est complexe et on peut se demander quelle en est la pertinence [115 ; 140; 231]. Indice de sa structure de pensée, le développement de ses représentations sociales est encore en cours [232]. De plus, la problématique des représentations sociales chez l'adolescent est également particulière car en fonction de l'âge et de son développement cognitif, l'adolescent aura une compréhension différente des phénomènes [232].

3.4 Analyse qualitative des représentations des aidants naturels d'enfants

Le parent est la personne responsable de la prise en charge de son enfant et ainsi la personne influençant, voire déterminant l'adhésion médicamenteuse du patient. C'est pourquoi, quand on parle d'adhésion thérapeutique chez l'enfant il est nécessaire de s'intéresser à « l'adhésion familiale » [70 ; 233]. Ainsi, certaines études qualitatives de représentations s'intéressent à la fois à l'enfant et aux parents [99 ; 166 ; 225 ; 227].

Comme nous l'avons vu (cf 2.2.3.4.2 *Déterminants externes*), le parent a une place centrale dans la prise en charge de son enfant. Ainsi, explorer les représentations qu'ont les parents de la santé, maladie et thérapeutique de leurs enfants est une alternative appréciable et intéressante, et d'autant plus chez les jeunes enfants [234]. C'est une façon de faire parler ceux qui ne le peuvent pas [176].

Cependant, il y a toujours une différence de préoccupations entre enfants et parents [46 ; 97 ; 98; 176 ; 225]. En effet, en prenant l'exemple d'adolescents atteints d'asthme, les représentations des patients et celles de leurs aidants convergent pour de nombreux points mais il y a aussi des idées divergentes, comme l'impact général de la maladie sur la vie quotidienne [97]. De plus il a été montré que les représentations des parents peuvent influencer le discours des enfants mais sans que cela ait un impact majeur sur leur véritable représentation. En effet, une étude met en évidence l'utilisation du terme « amputation »

chez un enfant atteint de diabète de type 1 certainement par mimétisme parental car cet enfant comprend ce mot mais aucune peur n'y est associée [176]. Il convient donc de garder à l'esprit que les représentations des parents ne sont pas celles de leurs enfants. Cependant sur les besoins des enfants du point de vue de la prise en charge (informations, mise en place de matériel, etc), une surprenante concordance a été retrouvée entre l'avis des mères, pères et professionnels de santé d'enfants atteints de maladie chronique [111].

Concernant la période post-transplantation de CSH, trois études qualitatives en pédiatrie sur les représentations des parents ont été identifiées. Toutes les études utilisent des entretiens semi-dirigés et le nombre d'aidants interrogés varient entre 11 et 40 [235-237].

Les principaux résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau V.

Tableau V : Représentations des aidants après une transplantation pédiatrique de CSH

Etudes	Type de greffe (pathologies)	Objectif(s)	Nombre (n) participants & Age	Type d'entretien & Délai post-greffe	Principaux résultats
Oppenheim, 2002 (235)	Autogreffe (16 neuroblastomes, 11 sarcomes, 10 médulloblastomes, 5 lymphomes, 2 rétinoblastomes, 1 hépatoblastome)	Explorer les perceptions de l'autogreffe de CSH	N=40 parents Age : 1 mois-20 ans	Entretiens semi-dirigés (guide disponible) pendant hospitalisation pour greffe	-détresse parentale (effets indésirables, peur mort) -difficile rôle familial (patient, fratrie, conjoint) -perturbation des repères temporels et sociaux -relations ambivalentes avec professionnels santé
Forinder, 2004 (236)	Allogreffe (non précisé)	Explorer les expériences et le vécu de l'allogreffe de CSH	N=20 parents Age : non précisé	Entretiens semi-dirigés (et auto-questionnaire) >4 ans post-greffe	- maladie et traitement : rôle important dans la vie de l'aidant (pendant de nombreuses années) -diagnostic : rupture dans la vie -le retour à la vie normale : dépendance vis-à-vis du système de soins, stratégies d'adaptation
Wu, 2005 (237)	Allogreffe (2 LAL, 5 LAM, 4 Anémies médullaires)	Explorer les expériences et le vécu de l'allogreffe de CSH	N = 11 aidants Age : 1-17 ans (médiane 10.5)	Entretiens semi-dirigés (en couple pour 6) (guide disponible) 2-54 mois (médiane 11.5)	-Stress psychologique (séparation, implication, enfant-infections) -Vie familiale perturbée (changement style de vie, fardeau financier) -Adaptation modèle parental (assumer le fardeau tout seul, lien avec la religion, aider l'enfant à s'ajuster, éviter relation interpersonnelle, support marital mutuel) -Ressources familiales (médicale, famille étendue, socioéconomique, d'autres familles de patients)

Abréviations : LAL : leucémie aigue lymphoblastique, LAM : leucémie aigue myéloïde.

La lecture de ces articles permet d'identifier des thèmes récurrents dans les représentations des parents après une transplantation de CSH: le stress [235 ; 237], la perturbation de la greffe et son adaptation post-greffe [235-237], et l'importante place de la famille [235 ; 237].

Même si la thérapeutique médicamenteuse n'a pas été abordée directement dans ces études, elle fait partie des préoccupations des parents [236; 237].

Ainsi, actuellement les études qualitatives disponibles après une transplantation pédiatrique de CSH focalisent sur les représentations de la greffe et son vécu. La période post-greffe et ses thérapeutiques ne sont que peu évoqués.

PARTIE EXPERIMENTALE :
**Thérapeutique post-allogreffe pédiatrique
de moelle osseuse : analyse qualitative des
représentations des parents.**

1. Contexte et objectifs de l'étude

A l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon (IHOP), en moyenne 30 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont lieu chaque année. La prise en charge se distingue des autres centres nationaux et internationaux par le suivi spécifique de l'immunosuppression post-greffe par le pharmacien de l'IHOP. Pour accompagner ce suivi spécifique, le pharmacien a réalisé il y a une dizaine d'années un document d'informations et de suivi : le *Livret Néora^R* (Annexe I). Celui-ci explique la nécessité de l'adaptation posologique de la ciclosporine et permet de recueillir les informations nécessaires à cette adaptation posologique sous la forme d'un semainier de relevé des heures de prises et événements intercurrents, comme les vomissements, diarrhées, et l'état d'hydratation du patient (cf 2.1.7.2.3 *Adaptation des posologies : méthodes bayésiennes*).

Ce document est communiqué lors d'un « entretien post-greffe » entre le patient, ses parents et le médecin greffeur. Ayant lieu dans les 2 à 7 jours précédents la sortie d'hospitalisation, son objectif est d'expliquer la prise en charge post-greffe. Un soignant paramédical est également présent, notamment pour expliquer toutes les mesures d'hygiène nécessaires. Dans ce même délai, les notions pratiques de manipulation des médicaments sont expliquées aux parents : un infirmier de l'unité protégée montre comment reconstituer, manipuler et donner les différents médicaments.

De la même façon, avant la greffe, 2 à 3 semaines avant l'hospitalisation, un « entretien pré-greffe » entre le patient, ses parents et le médecin greffeur est réalisé. Les bénéfices de la greffe, déjà discutées en amont, sont rappelés brièvement. Le déroulement de la prise en charge, ainsi que les risques de complications toxiques, infectieuses et immunologiques de la greffe sont abordés. Le patient et ses parents sont invités à poser leurs questions et des documents d'informations leur sont transmis, comme le livre *Mon enfant est greffé de moelle osseuse* de la Société francophone de Greffe de Moelle Osseuse (SFGM). Un soignant paramédical est également présent lors de cet entretien pour expliquer toutes les modalités de visite puis leur proposer la visite de l'unité protégée des greffes.

Ainsi, à l'IHOP, même si les informations sont données par les équipes médicales et paramédicales, aucune analyse des besoins des patients/parents n'a encore été réalisée concernant les thérapeutiques post-greffe. Il semble intéressant de débiter des travaux dans ce sens. En effet, réaliser une évaluation des besoins est le prérequis indispensable à une mise en place d'actions informatives et éducatives adaptées au patient.

S'intéresser aux aidants, c'est-à-dire les parents ou tuteurs légaux des patients d'âge pédiatrique, semble primordial étant donnée la place centrale qu'ils ont dans la prise en

charge de leur enfant et plus particulièrement en ce qui concerne l'adhésion médicamenteuse.

L'étude que nous proposons a pour principal objectif l'exploration des représentations des parents concernant les thérapeutiques post-allogreffe de CSH, et notamment les médicaments immunosuppresseurs.

Elle permettra d'identifier les facteurs d'adhésion et de non-adhésion thérapeutique et les besoins en information et en éducation des parents, dans la perspective d'élaborer un programme d'ETP spécifique à la période post-allogreffe de CSH.

L'objectif secondaire de notre étude est d'évaluer le *Livret Néoral^R* auprès des destinataires du document, à savoir les parents d'enfants ayant eu une allogreffe de CSH. Ceci permettra d'adapter le document en regard des besoins.

2. Matériels et méthodes



2.1 Choix du type d'étude

Le choix de la méthodologie s'est porté sur une méthode qualitative (cf 2.3.2.2 *Recherche qualitative*). A contrario de l'analyse quantitative, elle permet l'expression de besoins non identifiés et non attendus par les chercheurs. Cette étude des représentations sera réalisée par la technique des entretiens semi-dirigés individuels. En effet cette technique permet de recueillir les sentiments, les points de vue, le détail des expériences de chaque participant tout en laissant l'espace nécessaire pour exprimer ses opinions, et aborder ses ressentis. A contrario des *focus group*, les entretiens individuels permettent une liberté d'expression de chaque participant.

2.2 Guide pour l'analyse des représentations

Pour conduire l'entretien semi-dirigé d'analyse des représentations des parents, un guide a été élaboré. Il a constitué le fil rouge de la discussion, reprenant les différentes idées à aborder par le chercheur. Son objectif a été d'explorer les représentations ou conceptions, et d'identifier les préoccupations des participants autour des cinq facteurs influençant l'adhésion médicamenteuse : les facteurs démographiques et socio-économiques, les facteurs liés au système de soins, à la maladie, à la thérapeutique, et au patient et à son entourage.

Le guide d'entretien a donc été organisé selon les axes suivants :

- les connaissances et expériences de l'allogreffe de CSH
- les expériences de la période post-greffe et du traitement médicamenteux actuel
- la thérapeutique
- les relations avec le système de soins et l'équipe médicale et soignante

Il est présenté en Annexe II.

A noter que pour recueillir les facteurs démographiques et socio-économiques des participants, un bref questionnaire a été réalisé. Il est présenté en Annexe III.

Dans un premier temps, le guide d'entretien a été réalisé par : D. Hoegy (interne en pharmacie hospitalière-pratique et recherche) et Dr A. Janoly-Dumenil (pharmacien MCU-PH HCL). Puis il a été validé en équipe pluridisciplinaire :

- pharmacien : Dr N. Bleyzac (pharmacien PH IHOP)
- médecins : Dr C. Bergeron (praticien hospitalier), Dr C. Renard (praticien hospitalier), Dr K. Michaux (assistante chef de clinique), Dr A. Bertrand (assistante chef de clinique), Dr L. Tenenbaum (psychiatre)
- infirmier : C. Rochet (infirmière de coordination hématologie)

Dans un second temps, ce guide a été testé par un entretien auprès d'un parent, à la suite duquel la grille a été légèrement modifiée.

2.3 Questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral*^R

Un questionnaire a été élaboré, à l'aide du document méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) [238].

Le questionnaire d'évaluation a donc été organisé selon les axes suivants :

- mise à disposition-diffusion du livret
- pertinence
- présentation générale
- compétences
- synthèse

Il est présenté en Annexe IV.

Le questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral*^R a été réalisé par: D. Hoegy (interne en pharmacie hospitalière-pratique et recherche) et Dr A. Janoly-Dumenil (pharmacien MCU-PH HCL). Il a ensuite été validé par le pharmacien à l'initiative du *Livret Néoral*^R: Dr N. Bleyzac (pharmacien PH IHOP).

Le questionnaire (Annexe IV) a ensuite été testé par un entretien auprès d'un parent, à la suite duquel il a été modifié (Annexe V). L'entretien-test a mis en évidence la longueur certaine de la version initiale du questionnaire. Il rallongeait considérablement le temps de l'entrevue avec les participants (faisait suite à l'analyse des représentations) et rendait ainsi la fin de l'entrevue compliquée. D'autre part, la difficulté liée à la différence de posture du chercheur entre l'entretien semi-dirigé de la phase exploratoire (analyse des représentations) et le questionnaire de type interrogatif dirigé a également été mise en évidence. Ainsi une version plus courte du questionnaire semblait plus facile à mettre en œuvre, avec une posture du chercheur proche de celle adoptée lors de l'entretien semi-dirigé.

2.3 Population

Le nombre de participants de l'étude n'était pas défini au préalable, mais la sélection devait s'arrêter lorsque le chercheur estimait arriver à la saturation des données. La faisabilité de l'étude était également à prendre en compte (cf 2.3.2.2 *Recherche qualitative*).

Ainsi, étant donné le nombre d'allogreffes de CSH réalisé chaque année à l'IHOP (environ 30), et les contraintes du chercheur (période de recrutement de 6 mois), le nombre de participants estimé était de 10 à 20.

2.3.1 Recrutement des participants

Afin de respecter le parcours de soins du patient, l'étude s'est déroulée à l'hôpital de jour de l'IHOP (Centre Léon Bérard-Hospices Civils de Lyon), et en consultation à l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME ; Hospices Civils de Lyon). En effet, immédiatement après la sortie du service protégé des greffes, le patient est suivi en Hôpital de Jour (HDJ) de façon hebdomadaire. Une fois que le patient est stable à la fois cliniquement et du point de vue des dosages sanguins de ciclosporine, en général à partir de 3 mois post-allogreffe de CSH, il est suivi de façon plus espacée en consultation toutes les 3 à 4 semaines à l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) par le médecin responsable de sa prise en charge.

Les patients ont été sélectionnés de façon prospective par l'interne en pharmacie hospitalière à partir du fichier des greffes après accord préalable du médecin responsable de la prise en charge du patient. Puis l'accord écrit du médecin responsable de la prise en charge du patient a été sollicité. Avant toute proposition d'entretien, le contexte psychosocial des participants a été discuté avec l'infirmière de coordination d'hématologie (C. Rochet).

2.3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des participants

Les critères d'inclusion des participants ont été les suivants :

- être âgés de plus de 18 ans
- être l'aidant naturel (parent ou tuteur légal) d'un patient traité à l'IHOP en post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, sous traitement immunosuppresseur (a minima ciclosporine)
- avoir un niveau de compréhension orale compatible avec un entretien semi-dirigé en français
- ne pas présenter de troubles cognitifs ou psychiatriques susceptibles d'entraver le bon déroulement de l'entretien

Les aidants dont les patients présentaient l'un des critères suivants n'ont pas été inclus :

- être âgés de plus de 18 ans
- présenter une complication précoce dramatique ou/et séquellaire (passage en réanimation avec séquelles)
- présenter une non-prise de greffe (chimérisme à 1 ou 3 mois non positif)
- présenter une rechute précoce de la pathologie maligne

2.4 Conduite de l'entrevue avec les participants

Toutes les entrevues ont été conduites par l'interne en pharmacie hospitalière (D. Hoegy).

2.4.1 Proposition

Lorsque le patient était suivi en HDJ, la proposition de l'étude a été réalisée à un (ou deux) de ses parents lors d'une venue du patient en HDJ. Lorsque le patient était suivi en consultation à l'HFME, la proposition de l'entretien a été réalisée par téléphone à un des parents au moins 24h avant la consultation.

Cette proposition consistait en l'explication de l'objectif et du déroulement de l'étude. Il était précisé que toutes les informations recueillies au cours de l'entretien seraient anonymisées et uniquement utilisées dans le cadre de cette étude. Il était spécifié que l'enfant de l'aidant interrogé serait libre d'assister ou non à l'entretien.

Pour les patients en HDJ, le formulaire de consentement de l'étude était remis directement au participant au moment de la proposition. Il est présenté en Annexe VI. Le chercheur précisait alors aux parents qu'il reviendrait vers eux lors d'une prochaine venue en HDJ afin de collecter leur décision.

Ainsi, l'entretien semi-dirigé a été réalisé dans un second temps, soit au décours d'une deuxième venue en HDJ, soit au décours de la consultation prévue à l'HFME.

2.4.2 Déroulement

L'entrevue avec le participant a été réalisée en deux temps : le premier temps était dédié à l'entretien semi-dirigé et le second temps à l'évaluation du *Livret Néora^R*.

Au début de l'entretien, le participant remettait au chercheur le formulaire de consentement signé. Les objectifs et le déroulement de l'entretien étaient réexpliqués, ainsi que l'enregistrement anonymisé de l'entretien.

Avant de démarrer l'entretien, une grille de recueil des données sociodémographiques du participant était complétée avec lui (Annexe III). L'entretien était enregistré à l'aide d'un dictaphone pour permettre ensuite le traitement des informations. A la fin de l'entretien, un résumé oral était effectué par le chercheur avec le participant pour reprendre les points abordés et pour lui permettre d'ajouter des compléments si désiré. La durée prévue de l'entretien était de 20 minutes environ, des durées plus longues rendant difficile l'analyse des données.

Introduit en sollicitant l'avis concret des participants sur l'information dispensée, le questionnaire d'évaluation du *Livret Néora^R* était proposé juste après l'entretien semi-dirigé. Ce moment a été choisi de façon à ce que la parole des participants soit laissée libre lors des entretiens semi-dirigés.

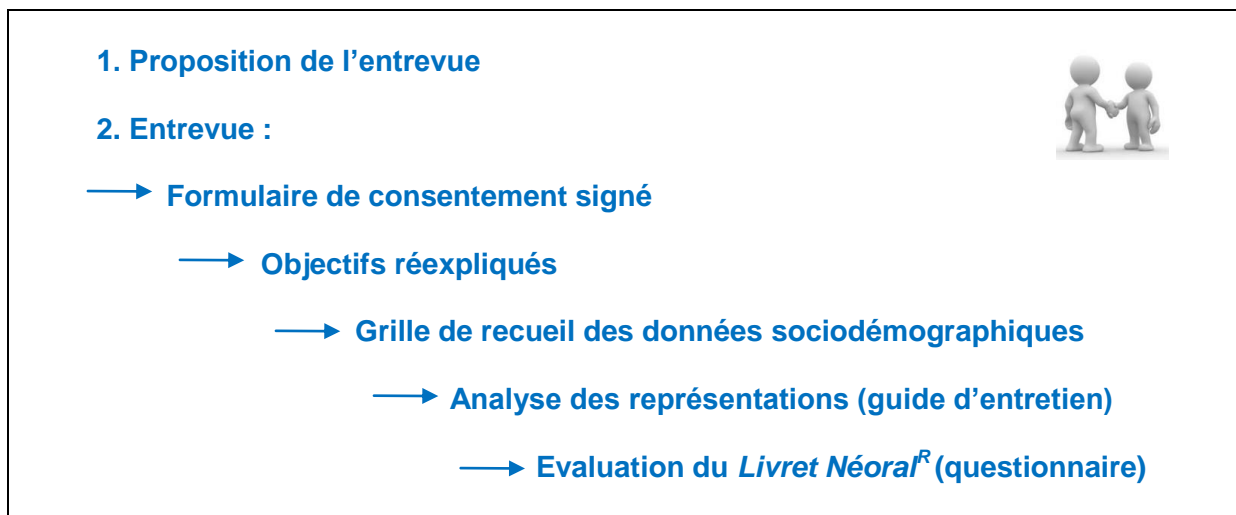


Figure 1 : Conduite de l'entretien avec les participants

2.5 Analyse des résultats



2.5.1 Entretiens semi-dirigés

L'analyse des données des entretiens semi-dirigés a été réalisée par approche inductive [217; 220] (cf 2.3.2.2.1 *Approche inductive*). Elle s'est faite de façon globale, c'est-à-dire qu'elle n'a pas cherché à discriminer les participants en fonction des caractéristiques sociodémographiques recueillies, qu'il s'agisse de l'âge ou de la pathologie de leur enfant, de leur pays d'origine, du type de greffon, etc.

Dans un premier temps, chaque entretien a été retranscrit manuellement (format Word^R), par l'interne en pharmacie hospitalière (D. Hoegy). Cela a été réalisé au fur et à mesure des entretiens, sans reformulation ni simplification dans un format homogène. Ces données brutes ont été le matériel de l'étude, appelé *verbatim*.

Dans un second temps, la lecture globale de tout le matériel a été effectuée. Entretien par entretien, des unités significatives ou de « sens » ont été identifiées. En fonction de cette identification, des catégories ont été déterminées. Puis la récurrence autour des catégories a été étudiée en regroupant les unités significatives autour de ces catégories. Enfin, l'établissement de lien entre les catégories a été réalisé, afin d'en dégager un modèle d'interprétation du *verbatim* [217 ; 220].

L'analyse du *verbatim* a tout d'abord été réalisée séparément par un interne en pharmacie hospitalière (D. Hoegy) et un pharmacien clinicien (Dr A. Janoly-Dumenil). Puis les deux analyses ont été mises en commun et un consensus a été réalisé afin de résoudre les divergences d'opinion.

2.5.2 Questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral*^R

L'analyse des résultats du questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral*^R a été effectuée en colligeant les différentes questions et leurs réponses dans un tableau Excel^R.

2.6 Ethique

Une note d'information et un formulaire de consentement du participant ont été mis au point (Annexe VI). Ils expliquent l'objectif de l'étude et le rôle du participant. Accompagné d'une explication par le chercheur, ce document a été lu et signé par chaque participant en amont de l'entretien.

Il a également été expliqué oralement à chaque participant que toutes les données recueillies seraient anonymisées en conformité avec la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Liberté).

Cette étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique des HCL le 20 mars 2015.

Elle a également fait l'objet d'un enregistrement à la CNIL dont le numéro de récépissé du 11 février 2015 est le 1834746 v 0.

2.7 Calendrier de l'étude

Le calendrier de l'étude est présenté dans le tableau VI.

Tableau VI : Calendrier de l'étude

	12/2014	04/2015	12/2015	04/2016
Mise en place	→			
Réalisation des entretiens		→		
Analyse des résultats			→	
Rapport/Publication				→

3. Résultats

Après une présentation des caractéristiques sociodémographiques des participants (Annexe VII), les résultats concernant l'analyse des représentations sont présentés en fonction des catégories dégagées par l'analyse. Puis les résultats de l'évaluation du *Livret Néoral[®]* seront présentés également.

3.1 Caractéristiques sociodémographiques des participants



La conduite des 15 entretiens a eu lieu entre avril et décembre 2015 (9 mois). Onze d'entre eux ont eu lieu lors d'une venue à l'hôpital de jour et 4 au décours d'une consultation à l'HFME. Nous avons eu un refus de participation.

Les caractéristiques des participants (n=15) sont présentées en Annexe VII. Ces informations ont été recueillies à la fois dans le fichier des greffes et suite à l'interrogation du participant à l'aide de la grille de recueil des données sociodémographiques (Annexe III).

Douze participants étaient des mères, deux des pères, et un couple a été entretenu ensemble. Cinq patients ont assisté à l'entretien avec leur parent, mais sans y prendre part ; ils étaient âgés en moyenne de 4 ans (1.5-7 ans). Lorsque les patients étaient des adolescents, ils n'ont pas souhaité assister à l'entretien.

La greffe était indiquée pour une pathologie maligne pour 7 patients, et pour une pathologie non-maligne pour 8 patients. Six patients étaient de sexe masculin et 9 de sexe féminin. Les patients avaient en moyenne 6.3 ans (0.5-17 ans) au moment de l'entretien de leur aidant. Les fratries étaient composées en moyenne de 2 enfants (1-4 enfants par famille). Le nombre de médicaments prescrits lors de la sortie d'hospitalisation était en moyenne de 8.5 (4-13).

Le délai moyen entre la transplantation de moelle osseuse (TMO) et l'entretien était de 99 jours en moyenne (57-177 jours), et celui entre la sortie d'hospitalisation et l'entretien de 54 jours en moyenne (8-151 jours). Ces délais étaient plus courts lors des entretiens à l'HDJ (80 jours pour le délai post-TMO et 33 jours pour le délai post-hospitalisation) que lors des entretiens à l'HFME (152 jours pour le délai post-TMO et 112 jours pour le délai post-hospitalisation).

Les entretiens ont duré entre 7 et 39 minutes (15 minutes en moyenne).



3.2 Représentations des parents d'enfants en post-allogreffe de CSH

L'analyse du *verbatim* a permis de dégager 4 catégories, à savoir : la greffe, le traitement post-greffe, le rôle/la place de la « famille-fratrie-entourage », et le système de soins. A l'intérieur de chacune de ces catégories, des sous-catégories ont émergé.

3.2.1 La greffe

Un soulagement, une renaissance

La greffe est avant tout un soulagement, pour les parents, voir une renaissance **après la maladie**. « L'échappatoire à tout, on va dire l'allogreffe c'est mettre enfin la maladie de côté, de donner la chance au monde. La sortie » ; « C'est limite le plus beau jour des deux mois qu'on a fait ici ! ».

Elle est pour les parents le **chemin vers la guérison**. « Passé l'étape de la greffe » ; « le moyen de lui sauver la vie, tout simplement (...) enrailler sa maladie et la sauver » ; « le chemin vers la guérison (...) faire une greffe, c'est peut-être la clé de la guérison. J'ai vu ça comme une délivrance, le bout du tunnel. Mais en même temps pour moi c'était une délivrance (...) le point final. » ; « il revit ».

Le stress, La peur

Les parents d'enfants allogreffés de CSH expriment une peur de la greffe. Ils relatent également un stress important. « On a eu pas mal de stress » ; « ça fait énormément peur ». Leur peur et stress se situent à différents niveaux. « Au tout début on se dit, est-ce-que la greffe elle va marcher » ; « ce qui était aussi un peu stressant en amont c'était de savoir les compatibilités » ; « Pendant la greffe, et l'avant greffe aussi, toute cette période 15 jours avant 15 jours après j'étais très anxieuse ! ». **La peur des complications** de la greffe est très présente chez les parents. « Je l'envisageais pendant la greffe, pendant l'aplasie. Je me disais : -Mais si ça se trouve je vais la perdre. J'avais peur parce-que je sais qu'il y a des risques mortels ! ». En effet, la **GVH** est très présente dans le discours des parents.

Les chimiothérapies du conditionnement de greffe sont également sources de stress et de peur pour les parents « Quand il a fait une crise à un médicament ça nous a fait très peur ».

Une difficulté, une lourdeur, une complexité

Dans le discours des parents, la greffe est un moment vécu comme très difficile « C'est vrai que c'est un traitement lourd » ; « Un moment très difficile... on est tellement passé par des étapes qui ont été très très dures ! » ; « Très éprouvant... Psychologiquement

il faut être accroché... il faut avoir un moral d'acier (...) C'était vraiment intense pendant les 3 mois après greffe ». **Les chimiothérapies** font partie intégrante de cette difficulté, lourdeur et complexité qu'est la greffe pour les parents. « C'est très compliqué, le process des chimio avant » ; « La première semaine pour la chimio, c'était difficile » ; « Les effets de la chimio, franchement, je crois que c'est le plus dur (...) les effets secondaires de la chimio, c'est assez hard ».

De plus, **la durée d'hospitalisation et l'isolement** qui l'accompagne, dans une chambre stérile, sont également difficiles. « Elle était à l'hôpital pendant des mois » ; « Les visites ne sont presque pas autorisées dans le service » ; « il y a un côté strict (...) c'est un peu contraignant » ; « On s'attendait pas à si long quand même ». Les parents mettent en avant le fait que la greffe soit un **processus complexe avec de nombreuses étapes**. « Les étapes de la greffe » ; « passé par des étapes ». Dans leurs discours, **le post-greffe** est une étape intégrante de la greffe avec son lot de préoccupations, telle que **l'alimentation** de leur enfant. « On est rentrés à la maison il est redevenu nauséux il mangeait rien ».

Les parents mettent en lien la difficulté de la greffe et les **explications et informations reçues, peu concrètes** jusqu'au moment-même où ils les vivent. « Un moment très difficile. Parce que je pense qu'on n'était pas préparé psychologiquement à quelque chose d'aussi dur, d'aussi long » ; « Au début sur le prégreffe ce ne sont que des informations (...) On n'a pas de visuel là-dessus » ; « quand on nous dit...sur le papier on nous explique et ce que l'on voit réellement c'est pas la même chose (...) on se rendait pas compte ».

Une ambivalence

Une véritable ambivalence de la greffe se révèle dans le discours des parents. « Ce système là c'est assez lourd, mais au moins après la greffe il est guéri » ; « Alors c'est un peu paradoxal: je voulais l'éviter cette greffe mais en même temps quand on me l'a proposé j'étais assez contente ». De plus, pour les parents elle est à la fois **nécessité et obligation**. « L'unique solution, (...) toute façon il n'y a rien d'autre à proposer, rien d'autre à faire » ; « obligé d'y passer ».

Les parents **attendent impatiemment la guérison**. « On attend la guérison » ; « Ce que l'on voit c'est la guérison, ou vraiment si c'est pas la guérison c'est qu'on aille vers quelque chose de mieux » ; « Pour l'instant, on attend » ; « maintenant j'attends la fin avec impatience (...) elle va avoir une vie normale, une vie sociale, reprendre l'école (...) J'ai hâte que ça se termine oui, j'ai vraiment hâte ! ». Cette attente est **teintée d'espoir et de crainte**. « On espère rester confiant, pour que le verdict reste bon comme avant la greffe » ; « Et là j'espère que cette fois c'est bon ! » ; « On y pense parce qu' elle est toujours malade hein (...) on est à l'abri de rien (...) je reste aux aguets toute de suite sonnette d'alarme dans mon

cerveau (...) Je pense que les personnes greffées elles sont pas à l'abri » ; « après on a toujours peur de ce qui peut arriver (...) Reposez-moi la question dans un an, et je vous dirai ! » ; « le stress, la peur elle est pas redescendue. Elle a baissé en intensité, mais elle est pas descendue. C'est quelque chose qu'on peut pas oublier, enfin moi j'aurai toujours cette peur de me dire -Ah mais si ça se trouve il va rejeter, même dans 10 ans (...) ça peut pas être comme quelqu'un qui a eu un enfant pas malade, qui se soucie un peu de rien ».

Un vécu familial

Dans le discours des parents, la greffe est véritablement vécue en famille. « Ça fait 8 mois qu'on était hospitalisés » ; « On a fait 2 mois et demi à dormir ici » ; « ça mettait aussi en cause la plus grande parce que c'est elle qui a donné. (...) Il y a les deux qui étaient dans la même situation ». Dans certaines pathologies, notamment héréditaires, c'est **la maladie en elle-même** qui est un **vécu familial**. « Comme sa sœur elle est passée avant on avait l'habitude » ; « L'allogreffe c'est quoi ? (...) parler de notre passé, de se dire que c'est de notre faute si on a transmis ça à nos enfants, même si ce n'est pas notre faute, c'est la génétique ». Souvent les expériences passées sont funèbres. « J'ai un frère qui en est mort, et j'ai une sœur qui est en train d'en mourir » ; « J'ai perdu deux filles (...) ma fille qui a treize ans qui est la donneuse, qui était compatible qui est morte ».

L'**isolement** de la greffe est évoqué par les parents comme vécu en famille. « Moi je prends l'exemple de (la donneuse, sa sœur) et X qui sont très liés. X voulait vraiment voir sa sœur et (sa sœur) pareil, ils ont même pas permis qu'elle vienne au moins derrière la vitre, qu'elle fasse coucou, c'est vrai que ça, ça a été très dure pour eux deux ». Cet isolement est **encore présent lors de la période post-greffe**. « on n'a pas beaucoup de activités comme on dit » ; « La grande sœur a un peu du mal (...) parce que peut-être que comme on est un peu coincés à la maison, on fait pas assez d'activités pour elle (...) on est à la maison mais de toutes façons on ne fait pas grand-chose ».

La figure 2 présente les représentations des parents vis-à-vis de la greffe par un modèle théorique.

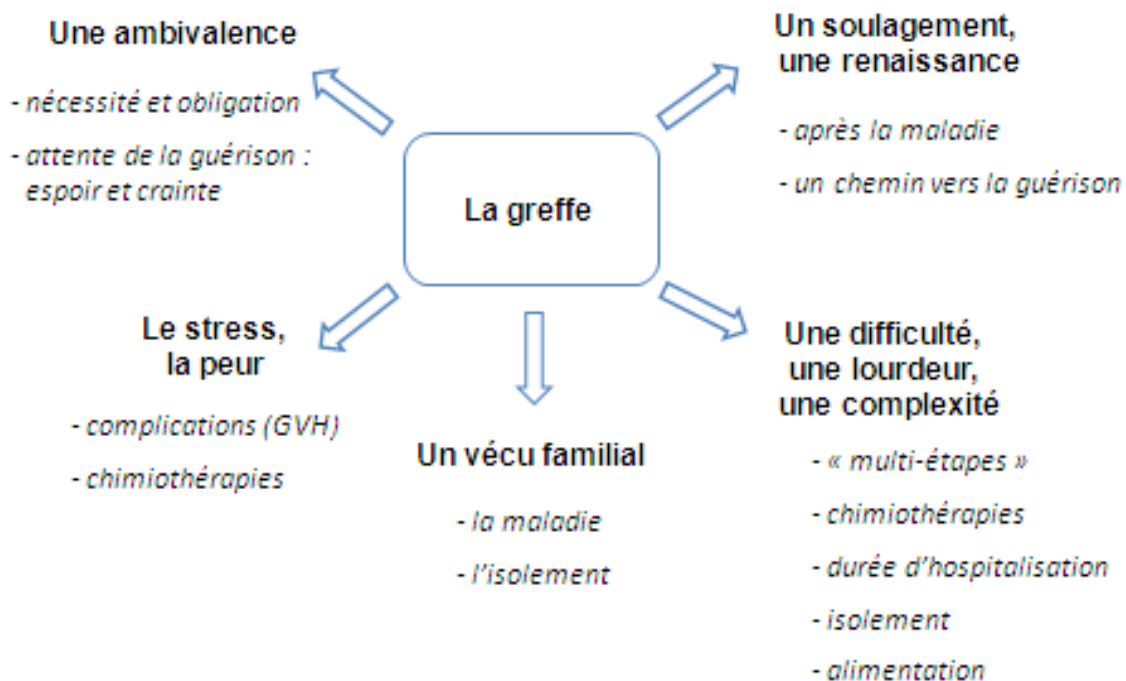


Figure 2 : Modèle théorique des représentations des parents de l'allogreffe de CSH

3.2.2 Le traitement post-greffe

Les bénéfiques des médicaments

Selon les parents, les médicaments post-greffe comme la ciclosporine représentent la **suite de la greffe**. « C'est le suivi de ce qu'elle a eu, ça fait partie de la greffe en fin de compte ». « C'est important ces médicaments pour qu'on dépasse cette période ». De nombreux bénéfiques des médicaments sont évoqués par les parents, comme la **protection de leur enfant**. « C'est pour le protéger de tout ce qui pourrait lui apporter certaine maladie » ; « la protection... de tout ce qui peut y avoir ». Et ils sont également ce qui permettra à leur enfant de **sortir de l'hospitalisation et de ne pas y retourner**. « Ça a été la clé pour le faire sortir de sa chambre » ; « si je ne lui donne pas ses médicaments elle pourra encore retourner à l'hôpital (...) si elle prend des médicaments plus elle est guérie ». Les parents associent aussi les médicaments post-greffe à **la guérison de leur enfant**. « Pour qu'elle soit guérie, pour qu'on en finisse de tout ça » ; « donner des médicaments c'est prolonger la vie au maximum ».

Le nombre de médicaments

La quantité importante de médicaments en post-greffe est très fréquemment évoquée par les parents. « Beaucoup de médicaments (...) On a calculé une fois avec mon mari, il a 17 ou 19 prises par jour quand il a le Bactrim^R (...) on a l'impression de faire ça toute la journée (...) il les prend tous en sirop donc ça fait des grosses doses, ça fait des 10mL » ; « la contrainte c'est plus le temps et la quantité de médicaments qu'il y a à préparer et à ingurgiter » ; « les 15 premiers jours on avait énormément de médicaments à donner : matin, midi, soir ».

Les prises des médicaments

Les prises des médicaments, **compliquées ou non**, sont très présentes dans le discours des parents. « C'est un peu compliqué chez certains loulous de leur faire prendre des médicaments » ; « ça se passe bien, il le prend, il n'y a pas de problème ! » ; « elle est pas très contente de les prendre mais elle les prend » ; « sur les traitements ça se passe bien (...) ça ce n'est pas son problème à elle ! » ; « mais au quotidien c'est long c'est embêtant c'est ennuyeux c'est stressant c'est angoissant. Ce n'est pas facile ! Pour résumé, c'est pas facile ».

Le **goût** est très souvent évoqué par les parents comme une difficulté pour les prises des médicaments. « Elle fait justement comprendre que c'est pas bon » ; « faudrait améliorer les goûts peut-être, parce que pour les enfants... » ; « Elle fait la tête évidemment c'est très amer ! (...) ça la dégoûte ! ». Les parents parlent du lien entre le dégoût que peut ressentir leur enfant et ses **nausées et vomissements**. « Elle vomit à 21h-21h15 (...) C'est dû à la ciclosporine parce que ça la dégoûte ! » ; « je le comprends quand je vois qu'il dit qu'il a mal au ventre ou qu'il n'a pas envie (...) Je comprends qu'ils ont des nausées ». La **ciclosporine** est fréquemment évoquée par les parents, qu'ils s'agissent de son mauvais goût ou des **horaires de prises**. « On peut pas dire qu'elle soit fan du goût de la ciclo » ; « la ciclosporine (...) on l'a goûté tous les deux et c'est franchement horrible » ; « Surtout avec la ciclosporine, parce qu'il n'est vraiment pas bon, d'après ce que j'ai compris, même si je le mélange avec de la grenadine » ; « c'est quelque chose à respecter, avec les horaires, ... surtout la ciclo ».

La préparation des médicaments est également souvent discutée. « C'était quand même compliqué... il faut diluer, puis faire des règles de 3 » ; « fallait bien être deux : un qui les prépare et autre » ; « c'est surtout avec la ciclosporine, qu'elle m'a bien expliqué, qu'il fallait, heureusement, parce que franchement je serais arrivée chez moi... parce qu'il faut enlever, il faut mettre un truc dedans, il faut mettre la seringue dessus ».

Certains parents évoquent la **sonde nasogastrique** comme une aide vis-à-vis des prises de médicaments. « Les infirmières elles viennent l'aider à le prendre quoi: comme ça

ça allège un peu la tâche à X » ; « grâce à la sonde j'ai envie de dire, il n'y a pas trop de problème, c'est beaucoup plus facile (...) vu qu'il a la sonde on passe tout par la sonde donc ça c'est juste top (...) Heureusement on a eu la sonde nasogastrique ! ».

Les parents parlent beaucoup des **stratégies** qu'ils ont mises en place pour motiver leur enfant à prendre leurs médicaments. « Parce que je dis pour guérir tout ça tout ça, pour grandir. Je joue un petit peu ». Ces stratégies sont souvent basées sur les **risques d'hospitalisation ou d'infections** en cas de non-prise des médicaments. « On lui dit que si elle les prend pas elle sera hospitalisée, et comme elle aime pas l'hôpital : -T'es obligée de les prendre pour plus être malade, pour que tu puisses voir du monde. » ; « Je lui dis qu'elle n'a pas le choix, que c'est la clé de la guérison et il n'y a pas de solution : c'est ça où c'est le retour des GVH, retour à Y (le service des greffes) » ; « Si tu prends pas tes médicaments tu te rends bien compte que tu peux avoir des microbes, tu peux bien prendre n'importe quelque chose ». « Je lui dis, X, il faut le prendre on n'a pas le choix, c'est pour que tu guérisses, sinon tu vas re-être malade, si t'as des bobos... ».

Le ras-le-bol

Certains parents évoquent le ras-le bol que ressent leur enfant ou eux même vis-à-vis des **médicaments**. « X était un peu dégoûtée de tous les traitements » ; « moi je n'ai pas le droit...enfin si ! en tant que maman on a le droit d'en avoir marre aussi » ; « je pense qu'il en a un petit peu marre des médicaments ».

Les parents relatent également un ras-le-bol des thérapeutiques non-médicamenteuses comme les **recommandations d'hygiène** dont la conséquence est un **isolement** pour eux-mêmes et leur enfant. « L'isolement ça la pèse beaucoup (...) surtout maintenant qu'elle est sortie de l'hôpital, elle veut sortir, aller voir ses cousins, et tout » ; « on n'a pas beaucoup d'activités » ; « vous avez un enfant et vous devez le laisser à la maison ! C'est un peu frustrant quand c'est votre premier enfant ... » ; « ça va être dur de la maintenir à la maison, d'éviter ... (...) j'ai peur que oui ça pose problème ! Que... qu'elle veuille absolument sortir, dans des périodes à risque ».

Ceci est notamment lié à la **durée des traitements**. « Ça fait un an qu'il a des traitements quotidiens, il en a marre quoi » ; « Quand depuis la naissance on prend des médicaments, au bout d'un moment il en a ras le bol » ; « Avec du recul ça passe très très vite, mais au quotidien c'est long ». En effet, le **retour à la maison** avec des traitements médicamenteux et recommandations d'hygiène est souligné par les parents. « il a toujours ces médicaments. Il en a encore pour un petit moment (...) il va assez bien, il est rentré à la maison mais il a toujours ces médicaments. » ; « le retour à la maison, c'est des bonnes choses, même s'il y a des médicaments » ; « Maniaques ! Il faut que tout soit propre, nickel, nettoyé, tout ça. On l'était déjà avant, mais on l'est encore plus maintenant ».

Une organisation

Selon les parents une organisation quant aux traitements, qu'ils soient médicamenteux ou non, est **nécessaire**. « J'ai accroché sur le mur, j'ai fixé les ordonnances pour pas oublier, j'ai accroché les heures tout, si vous rentrez la chambre on dirait un petit hôpital » ; « on se met des rappels sur le téléphone ! Surtout le matin parce que des fois tout le monde dort » ; « C'est une organisation (...) je prépare tout le matin, et je donne tout au fur et à mesure dans la journée » ; « On nettoie beaucoup la maison, on désinfecte tout pour qu'il n'attrape rien notamment tout ce qui est viral » ; « les visites il faut que ça soit hyper règlementé, tout est très règlementé ».

Les parents sont responsables de la **gestion des médicaments**. « C'est moi qui prend en charge, qui prépare les médicaments » ; « c'est soit moi soit ma femme qui fait ». S'il s'agit d'une **cogestion** entre l'enfant et le parent, leur discours évoquent néanmoins leur **présence**. « Il prend son traitement très au sérieux. Il était déjà très sérieux de ce côté pour tout ce qui était médicament. Mais bon je veux dire il se gère, je lui mets ses cachets pour le matin, le midi, le soir et il prend ses petites boîtes et il gère ses cachets. (...) Bon par acquis de conscience : -X as-tu pris ta ciclo il est 9h -oui maman je l'ai pris. » ; « c'est ensemble ! -X, 9h, allez ! Moi j'attends qu'elle prenne leurs médicaments. ».

Les expériences vécues

Les parents discutent fréquemment du fait d'avoir **l'habitude des médicaments**. « Depuis sa naissance elle a l'habitude de prendre les médicaments » ; « Je suis habituée » ; « Ca fait bientôt 5 mois qu'on est habitué donc ça fait partie de notre quotidien ».

De plus, dans leur discours les traitements actuels sont **comparés avec la greffe, le conditionnement ou autres expériences passées**. « Comparé à ce qu'elle a eu avant, c'est rien du tout » ; « je n'ai pas marre parce que le plus dur a été fait déjà, le plus dur c'est quand elle était à l'hôpital » ; « Après tout ce qu'elles ont vécu, comme je leur dit c'est du pipi de chat (...).T'as vécu tout ce que t'as vécu (...) C'est pas avec tout ce que tu as pris à l'hôpital que tu vas lâcher pour un petit traitement après.» ; « Il a déjà eu d'autres traitements avant quand il était déjà malade et c'était plus compliqué mais là non ».

La figure 3 présente les représentations des parents vis-à-vis des traitements post-greffe par un modèle théorique.

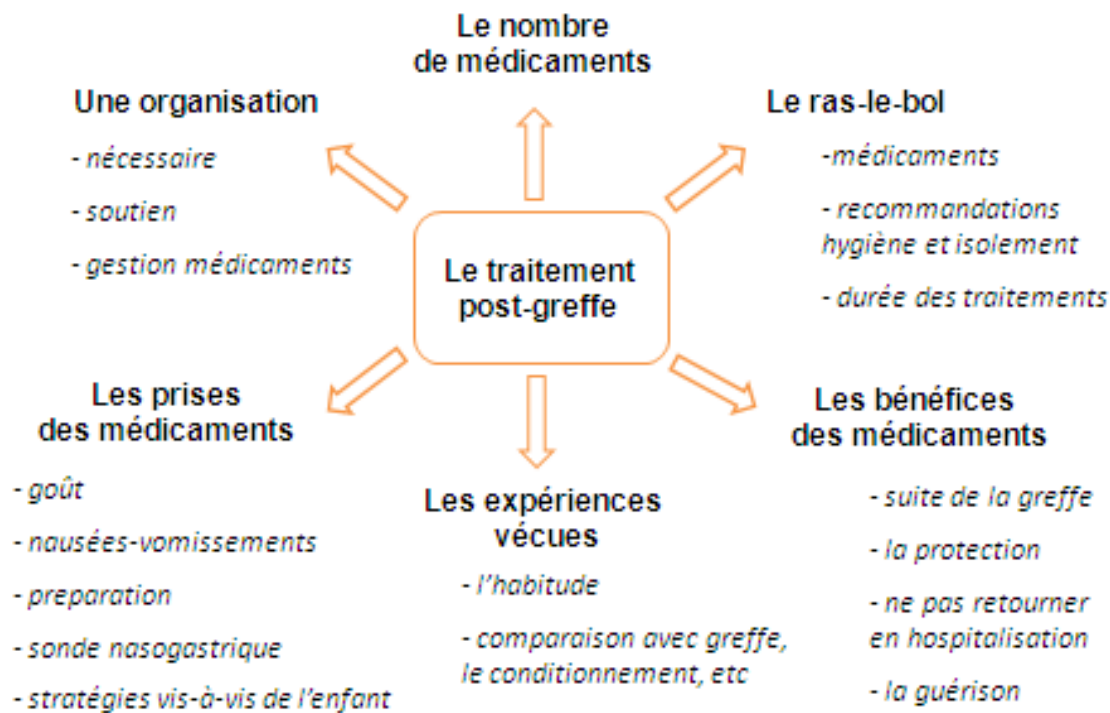


Figure 3 : Modèle théorique des représentations des parents du traitement post-greffe de CSH

3.2.3 « Famille-fratrie-entourage »

Une perturbation

Selon les parents, la maladie de leur enfant et l'allogreffe de CSH perturbent **la famille et la fratrie**. « La grande sœur a un peu du mal (...) c'est plus la grande qui est pas très très bien en ce moment on va dire. (...) Beaucoup de questionnements sur elle, sur la mort, sur pleins de choses, qui lui trottent dans la tête (...) Elle touche son cœur s'il bat » ; « C'est pas évident pour elle parce qu'elle a vu sa sœur en aout et puis au retour... lorsqu'elle a appris que sa petite sœur est tombée malade, ça l'a affaiblie...elle a baissé par rapport à l'école...parce que ça l'a vraiment perturbé ». Ainsi, cette perturbation concerne **la maladie, le retour à la maison** mais également le **don intrafamilial**. « ça m'était aussi en cause la plus grande parce que c'est elle qui a donné (...) même si c'est quelque chose de bénin pour elle en fin de compte, il a fallu la faire participer (...) il y a les deux qui étaient dans la même situation. »

Une adaptation

Le discours des parents fait transparaître qu'une **adaptation de l'organisation familiale** est **nécessaire** lors d'une allogreffe de CSH. « Ça a été un peu dur, comme nous aussi on travaille c'était un peu compliqué (...) il y a ma belle-mère qui prend pour prendre le relai un peu, si je pars au travail. » ; « Les va et viens c'est parce que il y a sa deuxième sœur (...), son frère. Moi comme je ne travaille pas par rapport à sa santé, il fallait quand même qu'une personne parmi nous puisse travailler, parce qu'on a des factures à payer, le loyer, donc du coup on a fait un planning. (...) Parfois le métro il y a la perturbation et tout donc c'est pas évident. Donc j'ai une voisine qui me donne des fois des coups de main donc des fois j'étais obligée de l'appeler.» Ainsi les parents évoquent le **besoin d'aide de l'entourage proche**, à la fois au niveau **organisationnel et psychologique**. « Psychologiquement il faut être accroché ! Parce que je pense que si on est un peu... si on n'est pas entouré, par la famille les amis... ».

De plus, lors de **la sortie d'hospitalisation, un temps d'adaptation familial** est ainsi nécessaire selon les parents. « Les 10 premiers jours très compliqués, le temps de reprendre ses repères » ; « faut tous retrouver sa place » ; « on a su s'adapter ».

Un soutien

Le soutien familial quotidien est **primordial** à l'enfant. « On était deux en permanence non-stop. On a la chance de pouvoir être deux parce que c'était notre seul petit du coup pour lui ça l'a énormément aidé à avancer tous les jours. ». Notamment **lors de l'hospitalisation**, mais également quand il s'agit des **prises médicamenteuses**. « c'est ensemble ! » ; « on parle beaucoup après, on parle même avant, on parle pendant (la prise de ciclosporine) » Une mère évoque même le soutien de la sœur du patient quant aux prises des médicaments. « Même sa sœur participe ! -maman t'a mis tes cachets, est ce que tu les as pris ? –oui ».

De plus, certains parents soulignent la **force et le courage** de leur enfant. « Elle est courageuse, mieux que moi, oui mieux que moi » ; « - mais moi je peux rester un peu tout seul à l'hôpital, il faut que vous vous reposiez ! ». Les parents racontent des événements où **leurs enfants rassurent la famille**. « -Maman oh t'inquiètes, il y a pas grand-chose » ; « Et bin j'aimerais bien voir ma sœur parce que je sais qu'elle est très inquiète (...) Quand il a été mieux et qu'il me dit : - mais maman il ne fallait pas pleurer ! Je sais j'étais très malade et j'ai bien cru que j'allais mourir, mais je suis encore là ! ».

Des liens renforcés

Dans le discours des parents, les liens familiaux sont renforcés par la greffe. « Mais maintenant avec la maladie je me suis rapprochée encore (...) je l'entoure bien, beaucoup d'affections ». En effet, le lien parent-enfant est renforcé par la greffe mais également celui au sein de la fratrie. « Ça nous a beaucoup lié ! Sa sœur est très protectrice envers son frère (...) sa sœur hier elle m'a dit : -Oh maman je suis trop contente, j'ai retrouvé mon frère ! Parce que voilà maintenant il rejoue avec elle, ils refont plein de choses ensemble (...) Elle me dit : -Il est encore plus beau qu'avant » ; « Ses frères et sœurs ils sont contents de revoir la petite sœur, et elle aussi. Donc ils se partagent leurs amours »

Le partage avec d'autres parents

Le partage d'expériences avec les autres parents dont les enfants sont allogreffés est évoqué comme **ambivalent**. « Ce qui nous a rassurés c'est quand on est arrivé on a pu discuter avec d'autres parents qui étaient à des stades différents, enfin des avancements différents, et de voir qu'en fait telle chose c'est pas super grave, c'est pas dramatique, et puis qu'ils gèrent bien la douleur aussi ! (...) Après avec les autres parents ça n'était pas forcément rassurant, il y en a beaucoup qui sont partis en réa donc euh.. » ; « C'est difficile déjà d'avoir le cas de son enfant, et après d'écouter tout ce qui se passe à côté pour moi c'était un peu difficile (...) au petit déjeuner, le matin, on se lève on parle de greffe, de machin... moi j'y arrive pas (...) y'en a je pense ça leur fait du bien mais moi non ça va. ». Cependant, certains parents **comparent leur vécu à celui des autres parents**, ce qui leur permet de **relativiser**. « Ça c'est plutôt pas trop mal passé quand on voit d'autres petits ou autres » ; « surtout quand on voit les autres on se dit bin nous on est vraiment chanceux, on a pas de quoi se plaindre ».

La figure 4 présente les représentations des parents vis-à-vis de patient, famille-fratrie-entourage lors du post-greffe de CSH par un modèle théorique.

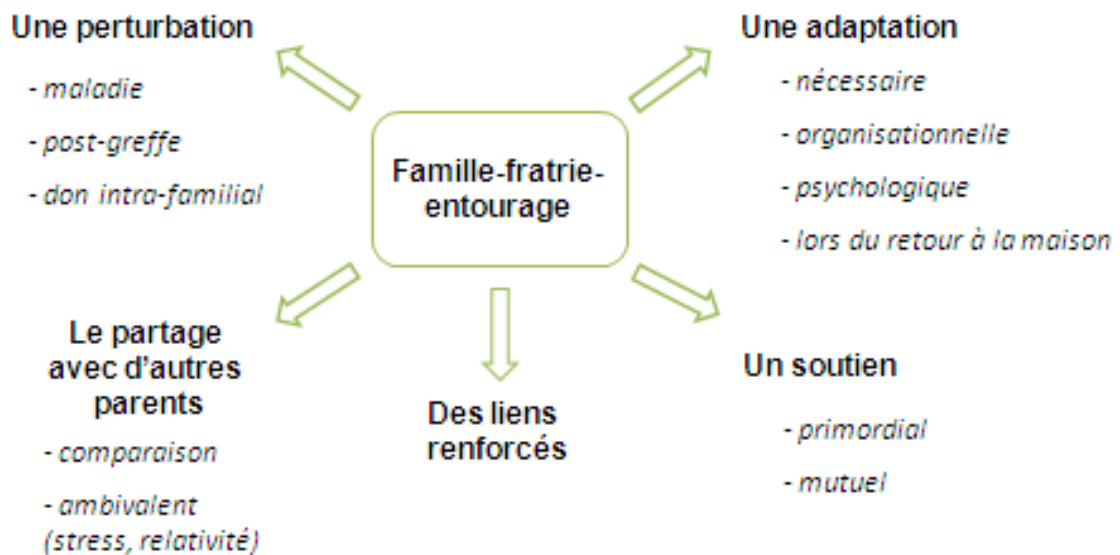


Figure 4 : Modèle théorique des représentations des parents de la « Famille-fratrie-entourage »

3.2.4 Le système de soins

Une satisfaction, une reconnaissance

Les parents d'enfants allogreffés de CSH décrivent leur satisfaction quant à la prise en charge autour de la greffe. « On a vraiment apprécié voilà la prise en charge (...) très satisfaits de comment on a été pris en charge » ; « j'étais très satisfaite de l'équipe soignante, d'ailleurs je leur ai dit. Très satisfaite ! » ; « On était heureux de notre situation et de la manière dont ils ont géré l'enfant quoi ». **Les compétences de l'équipe** sont soulignées par les parents. « On a vu qu'ils étaient compétents » ; « ils étaient très bons » ; « Voir des médecins comme ça, c'est un grand plaisir. Voir leur compétence, leur tout tout ! » ; « Les infirmières elles étaient toutes supers ».

Ainsi, le **remerciement** des parents envers l'équipe est très présent dans leur discours. « Même si la greffe elle aurait pas marché, enfin si on est plus contents pour ça, mais même si ça aurait pas marché, il y a eu un bon feeling » ; « il va très bien aujourd'hui et

je les remercierai jamais assez pour ça » ; « Je remercie tous ! Enfin, professeur, l'équipe de l'hôpital, les infirmières, la cadre, tous tous tous ».

Certains parents vont jusqu'à **espérer la même prise en charge pour de prochains patients**. « J'espère que ça continuera comme ça pour beaucoup d'autres enfants » ; « le message de X c'est qu'ils puissent continuer ainsi pour d'autres enfants ».

Des informations, des explications

Les informations et les explications données sont **importantes** pour les parents, afin de **se rassurer**, et de **se préparer**. « En fait c'est plus rassurant de savoir ; à l'avance ! Même si elle ne le fait pas ou il ne fait pas ce qu'ils disent, c'est bien de savoir ! (...) Pour que si jamais il le fasse, on se prépare à l'événement ; que si jamais il le fait on sait pourquoi il a ça ! » ; « C'est ce que j'aime, c'est ce que j'ai apprécié : il nous explique vraiment bien. (...) ce qui était bien c'est qu'on n'avait pas de surprises (...) on savait tout ».

Cependant les parents expriment le fait que **les informations ne sont que peu concrètes** et que la théorie est souvent différente de la réalité. « Quand on est dedans après c'est différent (...) même si on nous le dit. (...) quand elle a sa chimio on se dit « Ah c'est bien tout se passe bien », mais c'est vrai qu'on se rend pas compte qu'enfait c'est après que ça va arriver » ; « qu'au début sur le prégreffe ce ne sont que des informations (...) On n'a pas de visuel là-dessus » ; « quand on nous dit...sur le papier on nous explique et ce que l'on voit réellement c'est pas la même chose (...) on se rendait pas compte ».

Les informations sont **dispensées par les médecins**. « Ils nous donnaient toutes les informations » ; « Ils nous ont bien expliqué ce qui allait se passer, les risques de la greffe ». Ces informations sont **difficiles à entendre** pour les parents « même si c'est vrai que c'est très douloureux on savait ce qu'il en était » ; « toutes les informations ont été très dures à digérer au départ ». Elles sont notamment dispensées durant **l'entretien pré-greffe**. « L'entretien pré-greffe c'est dur ! ». Mais les explications sont également appréciées des parents du fait qu'elles soient **présentes également lors de l'hospitalisation**. « Quand il y a eu la GVH, il nous disait au fur et à mesure » ; « on est bien au courant de chaque chose quand il y a quelque chose ».

Selon les parents, **les explications pratiques** sont également **nécessaires pour maîtriser** la manipulation des médicaments. « Heureusement, parce que franchement je serais arrivée chez moi.. » ; « Parfois aussi pour le maîtriser il fallait que je commence déjà à l'hôpital ». Elles sont délivrées par les infirmières. « Les infirmières ont montré, ont fait des cours et des cours » ; « elle m'a pris carrément à part, et puis elle m'a tout montré, elle m'a mis tous les médicaments, elle m'a tout montré, elle m'a tout expliqué, les seringues ».

Cependant, certains parents émettent des **regrets sur la temporalité des informations et des explications pratiques** « il y a certaines choses qui devraient être

expliqué un petit peu en amont, sur des séquelles qu'il peut y avoir, notamment la stérilité » ; « du coup du jour au lendemain quand on sort on se retrouve à nous montrer comment il faut faire les médicaments ». Un parent évoque le **manque d'informations sur les médicaments** « on ne sait pas forcément à quoi ça correspond. Mon mari, lui il ne sait pas du tout à quel médicament correspond quoi. Ça serait peut-être bien de faire un petit explicatif ».

Un accompagnement

Les parents discutent beaucoup de l'accompagnement **par l'équipe médicale et soignante**. Il est **apprécié** par les parents. « Bien accompagné » ; « bien entouré par le personnel soignant ». **La présence de l'équipe médicale** l'est également. « Les médecins étaient là, étaient bien en contact avec nous (...) Ils étaient tout le temps présents (...) Ils sont toujours là, ils seront toujours là ! » ; « Les médecins étaient à notre écoute ». Certains parents vont jusqu'à employer le terme de **famille**. « On était bien, on dirait une p'tite famille » ; « X avaient déjà formé, une attache, famille, ... ».

Une communication

La communication entre les parents, les patients et les professionnels est présente dans le discours des parents. « Dans l'ensemble avec les équipes ça s'est bien passé » ; « Même que ce soit avec les internes, ils font en sorte de mettre l'enfant à l'aise, de ne pas ressentir tout ce qu'ils sont entrain de ressentir ».

Cependant, selon les parents, il y a **quelques points à améliorer** sur le plan de la communication. En effet, les parents reprochent une **communication non-automatique**. « Avec d'autres mamans c'est marrant parce que le sentiment est un peu pareil pour nous toutes parce qu'on a l'impression de harceler les médecins (...) on a l'impression que si on pose pas en fait les questions les médecins vont pas tout nous dire (...) l'information elle n'est pas automatique, il faut qu'on pose les questions pour savoir ce qui va se passer pour notre enfant ; je suis madame question (...) pour moi c'était pas assez ! du coup je posais pleins de questions » ; « il faut aller à la pêche (...) Il fallait souvent aller chercher les informations ». Le fait de **ne pas avoir de point formel** avec les médecins est regretté par un parent. « après le petit reproche : on a jamais de point formel en fait avec les médecins, du coup souvent on les croise dans un couloir, et puis bin ils nous donnent des nouvelles dans un couloir. Ils ne s'isolent pas forcément ».

De plus, les parents évoquent un manque de **coordination quant à la communication des informations médicales**. « un problème je pense ici de communication entre eux, sur qu'est-ce qu'on fait ou autre, par ce qu'un jour il y en a un qui nous dit on va monter les corticoïdes ou autre après il y en a un autre qui revient et qui nous

dit ah bin non, c'est plus ça qui pouvait perturbés un petit peu. » ; « Est ce que les informations...doivent être dites et ne le sont pas (...) ils savent pas qui c'est qui donnent l'information (...) j'ai pas trop su, ce qui pêchait en gros, dans la communication. ». Les parents s'inquiètent de **ne pas voir toujours le même médecin**. « on voit pas tout le temps le même » ; « on n'est pas suivi par les mêmes médecins quand on est au (unité des greffes) mais bon il y a quand même un bon suivi je pense ».

Une complexité du parcours de soin

Dans le discours des parents, **la transition de leur hôpital habituel à l'hôpital de la greffe est difficile**. « on a eu 10 jours même pour nous très compliqués où il a tout refusé tout refoulé et autres » ; « Au début, on a eu du mal, comme X, à se faire à la nouvelle équipe (...) il a fallu reconstruire, comme je dis entre parenthèse une nouvelle vie ici ».

L'**éloignement géographique** de l'hôpital est, notamment pour ces parents-là, problématique. « Venir pour 9h le problème c'est que ça nous oblige à partir tôt : on habite loin » ; « c'est loin ça fait des kilomètres » ; « st Etienne, c'est à côté, c'est à 15-20 minutes de chez nous alors que là c'est à pratiquement 50 minutes ».

De plus, la **comparaison entre les différents hôpitaux** est largement évoquée par les parents. « Malheureusement comme c'est gros et qu'il y a énormément de monde, bin forcément il y a beaucoup moins... les gens sont beaucoup moins humains, prennent beaucoup moins de temps » ; « le service de X (autre hôpital), ça n'a rien à voir avec ici ! »

La figure 5 présente les représentations des parents vis-à-vis du système de soins en post-greffe de CSH par un modèle théorique.



Figure 5 : Modèle théorique des représentations des parents du système de soins

3.3 Identification de facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse



L'analyse des entretiens semi-dirigés a permis l'identification de facteurs d'adhésion (« leviers ») et de non-adhésion (« freins ») à l'adhésion médicamenteuse. Ils sont rassemblés dans le tableau VII.

Tableau VII : « Freins » et « Leviers » à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe pédiatrique de CSH.

FREINS	LEVIERS
<ul style="list-style-type: none"> - Trop de médicaments (nombre de médicaments différents et de prises journalières) - Durée du traitement - Goût - Nausées/vomissements - Horaires strictes de prises - Contrainte de la préparation - Multiplicité des interlocuteurs médicaux - Eloignement géographique hôpital-domicile - Transitions brutales (entre hôpitaux et hôpital-domicile) - Informations peu coordonnées - Manque d'informations (rôles des médicaments) - Informations données plus tard que souhaitées - Informations peu concrètes 	<ul style="list-style-type: none"> - Peur des complications et rechutes - Peur de l'hospitalisation - Reconnaissance des bénéfices des médicaments - Sonde Nasogastrique - Stratégies organisationnelles (préparation pour la journée), ponctuelles (rappels sur téléphone), « éducationnelles » à l'enfant - Cogestion entre l'enfant et le parent - Expériences passées difficiles - Partage d'expériences avec d'autres parents - Soutien et accompagnement (familial/entourage et équipes médicale/soignante) - Explications pratiques (préparation des médicaments) - Informations et explications (pour se rassurer, se préparer psychologiquement)

Les « leviers » et « freins » à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe de CSH sont inhérents **à la greffe et à la maladie** comme la peur des complications et rechutes.

Concernant le médicament lui-même, le goût désagréable notamment de la solution buvable de ciclosporine, les nausées-vomissements qu'ils entraînent, le nombre de médicaments, la durée du traitement, et les contraintes liées aux horaires d'administration et

à leur préparation sont des « freins » à l'adhésion. A l'opposé, la reconnaissance des bénéfices des médicaments sont de véritables « leviers » à l'adhésion médicamenteuse.

Ces facteurs d'adhésion sont également liés **au patient et à son aidant** comme les stratégies organisationnelles, ponctuelles et « éducationnelles » mises en œuvre vis-à-vis des prises des médicaments. La cogestion des prises entre l'enfant et le parent, le soutien et l'accompagnement familial et de l'entourage sur la prise en charge sont de véritables facteurs d'adhésion. Les expériences passées difficiles ainsi que le partage d'expériences avec d'autres parents sont également des facteurs d'adhésion médicamenteuse.

D'autres « leviers » à l'adhésion médicamenteuse peuvent être inhérents **au système de soins**, comme le soutien et l'accompagnement des équipes médicales et soignantes. Concernant le système de soins, des « freins » à l'adhésion sont également retrouvés : la multiplicité des interlocuteurs médicaux, l'éloignement géographique domicile-hôpital et les transitions brutales, qu'ils s'agissent des transitions entre hôpitaux ou entre l'hôpital et le domicile.

D'autres « leviers » et « freins » à l'adhésion médicamenteuse sont plus spécifiquement liés aux informations et explications données. En effet, les parents révèlent la nécessité de celles-ci pour se rassurer et « se préparer » psychologiquement. Les explications pratiques sur la préparation des médicaments sont un véritable « levier ». A l'opposé, le manque de coordination entre intervenants, le manque d'informations sur le rôle des médicaments post-greffe ou des informations peu concrètes ainsi que des informations données plus tardivement que souhaitées sont des « freins » à l'adhésion médicamenteuse.

3.4 Evaluation du *Livret Néora*^R



L'analyse du questionnaire (Annexe VI) a permis l'évaluation du *Livret Néora*^R.

Sur les 15 participants de l'étude, 3 n'avaient pas reçu le *Livret Néora*^R (Annexe I). De plus, deux évaluations n'ont pas pu être réalisées par le chercheur : l'une car le participant à l'entretien ne connaissait pas le document (C'était son conjoint qui s'en servait), et l'autre par manque de temps du participant. L'analyse a donc été réalisée auprès de 10 participants.

A noter que 6 participants, soit la moitié des participants entretenus en HDJ, n'avaient pas apporté le *Livret Néora*^R lors de la venue en HDJ et ne l'apportaient pas la plupart du temps.

Mise à disposition-diffusion du document

Lors de la dispensation de ce document, 8 participants c'est-à-dire plus des trois quarts avaient reçu une explication sur le contenu du livret. Un participant parmi les deux n'ayant pas reçu d'explications l'aurait souhaité. Cette explication a été réalisée pour 6 d'entre eux par l'infirmière de coordination d'hématologie (C. Rochet) et 2 par des médecins de l'unité des greffes.

Les participants ont tous évoqué que le meilleur moment pour la transmission du *Livret Néora^R* était l'« entretien post-greffe », au moment de la sortie d'hospitalisation.

Présentation générale du document

Deux participants décrivent le format comme très adapté, voir « pratique pour mettre dans un sac à main », les autres participants étant sans avis.

Deux participants évoquent la taille légèrement trop petite des caractères, les autres participants trouvant la taille des caractères adaptés.

Le semainier est présenté comme clair à remplir par les parents mais 3 d'entre eux évoquent cependant le fait qu'il soit inutile de le remplir puisqu'il n'est pas demandé par les professionnels en HDJ. Un autre parent souhaiterait que le semainier soit rempli par les professionnels.

Concernant les informations à ajouter éventuellement au semainier, 3 parents évoquent le fait qu'il faudrait pouvoir détailler le nombre de vomissements, si ceux-ci sont juste après la prise et s'il y a eu reprise du médicament. Un autre parent souhaiterait que la partie « semaine du » soit plus précis.

Pertinence du document

Les parents interrogés jugent le *Livret Néora^R* et les informations qu'il contient utiles.

Cependant les parents révèlent que le document ne leur a pas apporté d'informations supplémentaires car les données qu'il contient leur avaient été déjà délivrées par les infirmières (du service ou de coordination) ou les médecins.

Un participant trouve qu'il y a des informations manquantes et souhaiterait voir figurer l'historique de la molécule et des données d'essais cliniques.

3.5 Identification des besoins en informations et en éducation

L'analyse des entretiens semi-dirigés ainsi que l'évaluation du *Livret Néoral^R* ont permis l'identification de besoins spécifiques en termes d'information, d'explication et d'éducation.

Le *verbatim* des parents révèle qu'ils se sentent globalement soutenus et accompagnés par les équipes médicales et paramédicales. Ils sont satisfaits de la prise en charge. Les parents mettent en avant le fait que les informations et explications reçues leur permettent de se rassurer et de « se préparer » psychologiquement, notamment aux difficultés qu'ils rencontreront peut-être lors de l'hospitalisation pour la TMO et également lors de la période post-greffe. Ces informations et explications permettent aux parents de « gérer » au mieux la thérapeutique qu'est la greffe ainsi que les thérapeutiques post-greffe, qu'il s'agisse des médicaments ou des recommandations hygiéno-diététiques.

Le *Livret Néoral^R* est qualifié d'utile par les destinataires en tant que support de l'information délivrée préalablement par les professionnels de santé. Or il s'avère qu'à l'heure actuelle la diffusion de ce document n'est pas systématique. De plus concernant la présentation générale, quelques modulations de celle-ci se révèlent nécessaires.

Ainsi, quatre axes d'amélioration des modalités de communication de l'information aux familles peuvent être envisagés.

Une adaptation de la temporalité des informations données et des explications pratiques faciliterait notamment la transition entre l'hôpital et le domicile. Un soutien et un accompagnement accrus des parents par les équipes médicales et paramédicales en amont de la sortie d'hospitalisation paraissent être nécessaires. Ainsi, le développement d'actions éducatives ciblées sur la préparation des médicaments, deux à trois semaines avant la sortie d'hospitalisation, pourrait être intéressant. De plus, certaines informations comme l'objectif et la durée du traitement, le nombre de médicaments à prendre ainsi que la problématique des recommandations hygiéno-diététiques post-greffe pourraient être abordées plus en amont dans le parcours de soins (lors de l'entretien « pré-greffe » par exemple).

La concrétisation, c'est-à-dire la mise en pratique des informations et explications reçues favoriserait la « projection » des parents dans une préparation psychique, de la période d'hospitalisation et de la période post-greffe. Les actions éducatives ciblées sur la préparation des médicaments permettraient de renforcer cette concrétisation des informations données. De plus, il serait intéressant à des « moments clés » de la prise en charge de proposer aux familles (patients/parents/fratrie) des rencontres avec d'autres familles temporellement plus avancées dans la prise en charge. Toutefois l'ambivalence du

partage d'expériences avec d'autres familles implique une non-systématisation de cette rencontre. Ceci impliquerait la sélection des familles « ressources ».

La **coordination** de l'information en intra et en interhospitalier (médicaux et paramédicaux) favoriserait également cette transition entre l'hôpital et le domicile mais également entre hôpitaux. Elle permettrait également de faciliter la cohérence de l'information transmise aux parents. En intrahospitalier elle faciliterait par exemple la diffusion du *Livret Néoral^R* à tous les parents d'enfants allogreffés à la sortie d'hospitalisation.

Des besoins en information ont été révélés par les parents, notamment les rôles des différents médicaments post-greffe hors immunosuppresseurs. La création d'un document d'information, complémentaire au *Livret Néoral^R*, semble donc nécessaire. L'adaptation du *Livret Néoral^R* paraît également intéressante et l'explication de son contenu par un expert de la problématique (pharmacien ou interne en pharmacie) pourrait être envisagée pour améliorer l'information donnée. Cette explication pourrait se faire soit sous la forme d'un entretien pharmaceutique en sortie d'hospitalisation soit sous la forme d'un atelier éducatif.

Ces propositions d'amélioration de la prise en charge sont présentées Figure 6.

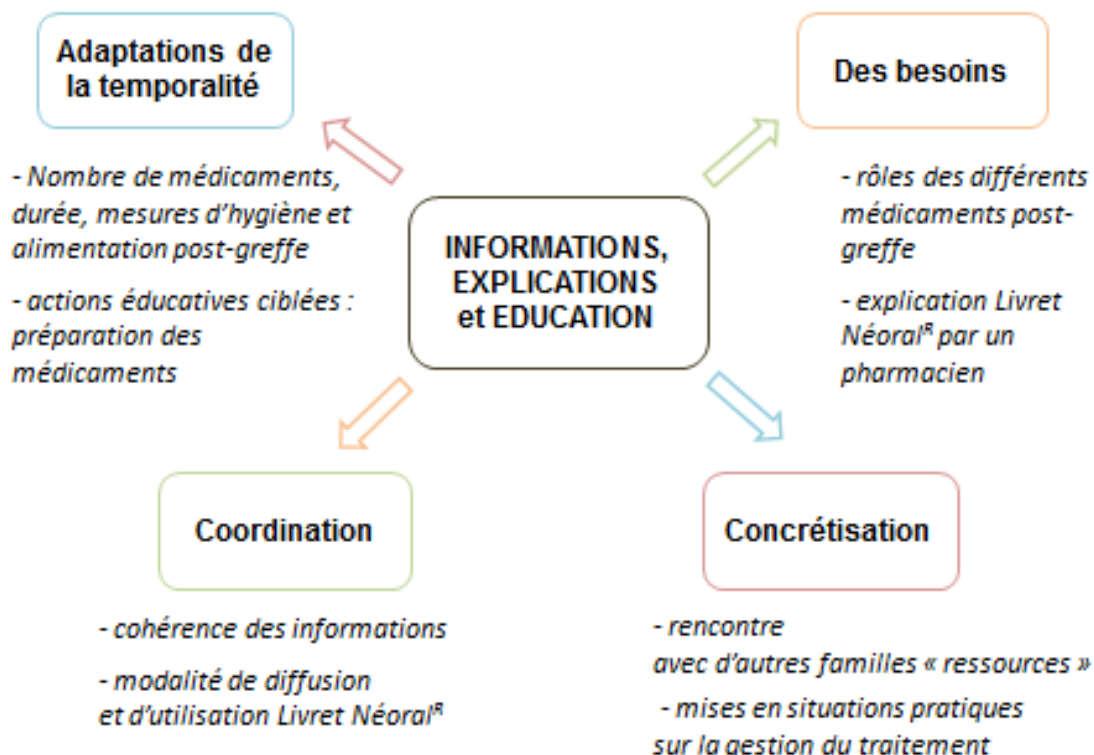


Figure 6 : Propositions d'amélioration des modalités de communication de l'information aux familles

4. Discussion



4.1 Discussion de la méthode

Les forces de la méthode

Malgré la fréquence de l'allogreffe de CSH dans la population générale et d'autant plus dans la population d'âge pédiatrique, avoir pu inclure un grand nombre de participants (n=15) est une force de notre étude. De plus, un large panel de participants, tant du point de vue de l'indication de l'allogreffe de CSH, de l'âge et du sexe du patient, de l'origine du greffon et de l'origine ethnique des participants a permis une bonne représentativité de la population étudiée.

Une autre force de cette étude est d'avoir pu respecter la triangulation de l'interprétation en analysant le *verbatim* par deux chercheurs différents, augmentant ainsi l'objectivité de l'analyse.

L'analyse couplée des entretiens semi-dirigés et de l'évaluation du document d'informations et de suivi (*Livret Néora^R*) a permis une identification complète des besoins en information et en éducation des participants, en alliant une étude générale des représentations à une évaluation plus concrète d'un support d'information existant.

Les limites de la méthode

Notre étude, comme toutes les études qualitatives, présente un biais de subjectivité des données recueillies. En effet de par sa fonction de professionnel de santé, le chercheur peut biaiser la position du participant qui peut vouloir « faire plaisir » en répondant de façon à mettre en valeur l'établissement. Pour éviter ce biais au maximum, le choix du chercheur menant les entretiens s'est porté sur une personne non rencontrée jusqu'alors par les participants car suffisamment en retrait de la prise en charge directe des patients. De plus le second chercheur, ayant réalisé de manière indépendante l'analyse du *verbatim*, était extérieur à la structure.

Le choix de n'avoir retenu qu'une analyse manuelle des entretiens est une autre limite de notre étude. Nous aurions pu utiliser en plus de la méthode manuelle une analyse par un logiciel, afin de respecter la triangulation « théorique » (cf 2.3.2.2 *Analyse par logiciel*). Néanmoins les logiciels disponibles étant soit complexes d'utilisation (Tropes^R), soit adaptés aux analyses lexicales (Lexica^R), soit simplement des aides à l'analyse manuelle (NVivo^R), ils n'ont pas donné satisfaction [221].

Etant donné les critères d'exclusion des participants (cf 3.2.3.2 *Critères d'inclusion et d'exclusion des participants*), les parents entretenus sont ceux dont les enfants ont un bon

pronostic (au moment de l'entretien). Ainsi, il peut exister un biais des représentations des parents allant dans le sens d'une forte reconnaissance vis-à-vis des professionnels de santé. Les parents eux-mêmes le disent : « Maintenant on peut dire qu'on l'a bien vécu », et la littérature également : l'état psycho-émotionnel des parents est lié à l'état de santé de leur enfant [237].

Etant donné le faible nombre de participant de l'évaluation du *Livret Néora*^R (n=10), les résultats sont à interpréter avec prudence. En effet, il s'agit d'une analyse quantitative par questionnaire qui aurait nécessité une cohorte d'environ 30 parents pour mériter d'être statistiquement analysé. Cependant, le choix d'une population similaire à celle des entretiens semi-dirigé présupposait une cohorte inférieure à 30 participants. Les données récoltées sont néanmoins intéressantes et permettent la proposition d'axes d'amélioration des pratiques.

4.2 Discussion des résultats

Si certaines des représentations des parents émergeant de notre analyse sont proches de celles retrouvées dans la littérature, d'autres sont rapportées ici pour la première fois.

Concernant les représentations de la greffe, la peur de la greffe (et du rejet de greffe) [226 ; 228 ; 229], tout comme le stress qui l'accompagne [237 ; 239 ; 240], sont rapportés dans des études chez des parents d'enfants ayant eu une TMO ou une transplantation d'organes solides. La détresse parentale est liée aux effets indésirables du conditionnement de greffe [235], à la peur des complications [241] ainsi qu'à la peur de la mort [235]. Les expériences passées, comme le rejet précoce, sont associées à la peur d'un second rejet et la peur de la mort lors d'une transplantation d'organes solides [229]. Etant donné la problématique différente du « rejet de greffe » lors d'une transplantation d'organe solide et lors d'une TMO, ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude. Cependant, on peut se demander si les expériences vécues difficiles, comme les complications (la GVH), accroissent le stress parental. En effet, une étude montre que le stress des parents est plus important post-allogreffe de CSH que lors de la période pré-greffe de CSH [239].

Comme dans notre étude, la difficulté de la durée d'hospitalisation et de l'isolement qui l'accompagne est retrouvée dans la littérature, tout comme la notion de processus par étapes et la crainte des parents [226-229 ; 235]. Cette crainte dure de nombreuses années : la guérison n'est jamais fixée, la maladie peut intervenir à tout moment [227 ; 236]. Les parents auront, à 5 et 10 ans post-greffe, toujours l'impression que leur

enfant est plus vulnérable qu'un enfant qui n'a pas été malade [242]. En effet, le processus de guérison psychique est plus long que le processus de guérison biomédicale [227]. C'est pourquoi, à distance de la greffe, plus de 4 ans après, le diagnostic devient pour les parents une rupture dans la vie [236], alors que cette donnée n'est pas retrouvée dans notre étude où les entretiens ont été réalisés environ 100 jours après la greffe.

L'alternance entre satisfaction/gratitude (amélioration de la santé) et résignation (complications et effets indésirables) est soulignée par une étude chez l'adulte ayant eu une transplantation de cœur et/ou poumons qui inclue également des adolescents [241]. L'ambivalence (réjouissance et difficulté) décrite dans notre étude, l'est également dans la littérature post-allogreffe pédiatrique de CSH [226 ; 227], avec un désir de retour à la vie « normale » très prégnant [230 ; 236].

Cependant, notre étude révèle des représentations qu'ont les parents sur la greffe non rapportées dans la littérature, comme le vécu familial de la greffe. Ceci peut s'expliquer par le don intrafamilial, qui implique toute la famille [227]. Cependant, le vécu familial de la greffe est évoqué même chez des parents dont les enfants n'ont pas reçu de greffe génétique, c'est-à-dire par don intrafamilial. On peut penser que la possibilité qu'ont les participants de notre étude de pouvoir dormir avec leur enfant dans sa « chambre stérile » favorise ce vécu familial, possibilité qui n'est pas forcément effective pour les participants d'autres études [237].

Concernant les thérapeutiques post-greffe, les données de la littérature permettent peu de comparaison avec nos résultats car peu d'études post-transplantation pédiatrique évoquent les traitements, qu'il s'agisse des médicaments ou des traitements non-médicamenteux (recommandations hygiéno-diététiques). Ceux-ci n'en sont pas moins centraux dans la vie des patients et leurs aidants, et cela pendant de nombreuses années [236].

Le découragement des parents quant aux thérapeutiques post-greffe est évoqué dans une étude réalisée après autogreffe de CSH [235]. Ces thérapeutiques correspondent à d'autres cures de chimiothérapies intraveineuses, ce qui n'est pas le cas de notre étude ciblant plutôt les immunosuppresseurs. Néanmoins, ce découragement peut être rapproché du ras-le-bol énoncé par les participants de notre étude, en lien notamment avec la durée des traitements et l'isolement dû aux recommandations d'hygiène. De plus, ce ras-le-bol des médicaments est retrouvé dans une étude chez l'adolescent ayant reçu une transplantation rénale [230].

Comme dans la littérature, les parents évoquent la mise en place de stratégies ponctuelle (alarmes), « éducationnelle » à l'enfant (vis-à-vis des conséquences), et de vérification verbale (vis-à-vis de leur enfant) concernant les prises médicamenteuses de

leurs enfants [99]. Pour ce qui est des stratégies, la peur (des ré-hospitalisations et des complications de la greffe) et la menace (des infections) sont fréquemment utilisées par les parents de notre étude pour motiver leurs enfants à prendre leur traitement, qu'ils s'agissent d'enfant ou d'adolescent. Les prises médicamenteuses sont, dans notre étude comme dans la littérature, intégrées au quotidien des familles par organisation et habitude [99 ; 145 ; 230]. Ces stratégies sont de véritables leviers à l'adhésion médicamenteuse.

D'autres leviers retrouvés dans notre étude sont présents dans la littérature, pour des adolescents en cours de traitement d'entretien de LAL ou ayant eu une transplantation cardiaque et/ou pulmonaire. Il s'agit de l'implication et du soutien parental [145 ; 224] et du fait de reconnaître les traitements comme nécessaires [225 ; 241]. La notion de gestion sur le long terme (les effets indésirables, le quotidien, etc.) est également retrouvée dans la littérature en onco-hématologie pédiatrique [225].

Le lien de causalité immédiat (mais non à long terme) entre la prise du médicament et son dosage sanguin est évoqué dans une étude chez l'adolescent comme facteur d'adhésion au traitement d'entretien de LAL [224], mais ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude. On peut supposer qu'il y a là une différence de représentations entre enfants (patients) et parents (aidants). On peut donc se demander si ce lien de causalité immédiat entre prise et dosage est un facteur d'adhésion au traitement par la ciclosporine des patients de notre étude.

D'autres leviers à l'adhésion médicamenteuse, non présents dans la littérature, ont été révélés par notre étude comme la pose d'une sonde nasogastrique. C'est le cas aussi de certains freins à l'adhésion médicamenteuse comme les horaires stricts de prise, le goût des médicaments et notamment le goût désagréable de la solution buvable de ciclosporine, le nombre important de médicaments, ainsi que la contrainte de la préparation.

Un autre frein à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe de CSH est la durée du traitement immunosuppresseur. Étonnamment, celle-ci n'a pas été décrite comme un frein dans la littérature concernant la période post-transplantation pédiatrique d'organes solides alors qu'elle dure toute la vie du patient, au contraire de l'après allogreffe de CSH où l'immunosuppression dure de 3 à 6 mois en moyenne et l'antibioprophylaxie d'environ 1 an.

Concernant les représentations des parents de la « famille-fratrie-entourage », celles retrouvées dans notre étude sont très proches de celles de la littérature. Post-autogreffe et post-allogreffe de moelle osseuse, les parents énoncent une perturbation de la vie familiale [235 ; 237] et une réorganisation de celle-ci compte tenu de l'hospitalisation du patient [240]. En effet, le « rôle familial » est difficile (vis-à-vis du patient, de la fratrie et du conjoint) [235]. Le don intrafamilial est à rapprocher de cette perturbation familiale car il bouleverse la famille et la fratrie et crée un remaniement des relations. De plus, le don

intrafamilial est, pour les parents, inquiétant pour la santé du donneur (les risques de l'anesthésie, du prélèvement, etc) [227].

Ainsi, la vie de famille se réadapte [227 ; 236 ; 237 ; 243] grâce à différentes ressources, comme la famille étendue (grands-parents, proches, amis, etc) mais également les autres familles de patients [237]. En effet, le partage d'informations et d'expériences entre parents est décrit dans la littérature. Toutefois, dans notre étude ce partage génère une ambivalence pour les parents car la difficulté et le stress de cet échange sont également évoqués, ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature.

La place importante de la famille, à la fois dans la prise en charge du patient et dans son adhésion médicamenteuse, mise en évidence dans notre étude et notamment par son soutien à l'enfant est évoquée dans la littérature après une transplantation de cœur, de CSH et au cours du traitement d'entretien de LAL [224 ; 226-229]. Ceci est d'autant plus important chez les adolescents, lors de la transition d'une prise en charge pédiatrique à une prise en charge adulte après une transplantation d'organe solide [244]. Ainsi, la cogestion entre l'enfant et le parent a été identifiée dans notre étude comme étant un levier à l'adhésion au traitement. Cependant, dans la littérature notamment chez l'adolescent, il s'agit d'un frein à l'adhésion. En effet, la période de coresponsabilité est une période floue du fait de l'impossibilité de désigner clairement le responsable de l'administration des traitements [53 ; 97] et par une association de cette coresponsabilité avec la période de bouleversement qu'est l'adolescence [54]. Ceci est à rapprocher des relations qu'ont les parents avec leurs enfants. En effet les liens familiaux sont renforcés par la greffe dans notre étude, alors que cet aspect n'est pas décrit dans la littérature, qu'il s'agisse des liens entre le parent et son enfant ou au sein de la fratrie. On peut penser que le don intrafamilial est également un facteur de « renforcement des liens du sang » [227]. Mais ces liens renforcés après greffe sont, comme le vécu familial de la greffe, retrouvés dans notre étude pour toutes les origines de greffon.

A noter que la plupart des participants de notre étude était des mères de patients. On peut penser que les représentations mises en évidence dans notre étude sont donc principalement les représentations des mères et que celles-ci sont potentiellement différentes de celles des pères. En effet, une étude sur les facteurs qualité de vie des parents dont l'enfant est atteint de cancer montre des différences entre mères (âge de leur enfant, son comportement et son état de santé) et pères (maladie et traitements de leur enfant) [245]. De plus, dans cette étude, les pères utilisent plus de stratégies d'adaptation à la situation que les mères [245]. Cependant dans notre étude, les représentations des pères se recourent avec celles des mères.

Concernant les représentations des parents du système de soins, dans la littérature comme dans notre étude, les professionnels de santé constituent une ressource pour les parents lors de la période post-allogreffe de CSH [237]. De plus, la littérature en onco-hématologie pédiatrique décrit un véritable lien émotionnel entre les professionnels et l'enfant [246]. Ceci est retrouvé dans notre étude : les participants évoquent une véritable « famille » entre patients, parents et professionnels de santé.

De plus, dans la littérature, les parents sont encore dépendants du système de soins lors du retour à la maison [236]. Nous pouvons nous demander si cette dépendance est à mettre en lien avec la difficulté des parents à mettre en place les recommandations hygiéno-diététiques post-greffe lors du retour à la maison, comme mis en évidence dans notre étude.

Cependant certaines données retrouvées dans la littérature sont à nuancer au regard des résultats de notre étude. Ainsi, en post-autogreffe une étude évoque l'ambivalence dans la relation des parents envers les professionnels de santé du point de vue de l'information : les parents veulent savoir mais finalement ne veulent pas entendre [235]. Dans notre étude, les parents le nuancent en disant qu'ils veulent savoir mais que l'information est difficile à entendre. L'ambivalence est également psycho-émotionnelle dans cette étude post-autogreffe [235] : les parents énoncent que les professionnels de santé ne pourront jamais comprendre ce qu'ils vivent réellement. Or dans notre étude les parents évoquent le fait que l'équipe médicale et paramédicale est comme une famille pour eux, ce qui suppose un lien empathique.

Ainsi, nous pouvons supposer que les représentations des parents vis-à-vis du système de soins sont grandement à nuancer selon les études. Celles-ci dépendent directement des équipes médicales et soignantes, de la prise en charge et de la communication entre les professionnels de santé, les patients et leurs aidants. De ce fait, les besoins en information et en éducation des parents révélés par notre étude ne sont que peu extrapolables à d'autres populations.

Concernant l'évaluation du *Livret Néoral^R*, il est, comme tout document d'informations, intéressant pour les destinataires en tant que support de l'information donnée préalablement à l'oral par les professionnels de santé.

Cependant, ces résultats sont à nuancer. En effet, les informations contenues dans ce document ne sont dispensées que brièvement par les professionnels (notions de pharmacocinétique notamment). Ceci pose donc la question de la lecture et de l'appropriation de ce document par ses destinataires. Etant donné que 3 parents n'avaient pas reçu le document, 1 ne le connaissait pas et 6 ne l'apportaient pas en HDJ, il semblerait intéressant de renforcer l'information par la mise en place d'un entretien systématique avec

le pharmacien. Cet entretien pharmaceutique s'intégrerait dans le parcours de soin du patient et son aidant au moment de la sortie d'hospitalisation.

Cette proposition s'intègre dans les axes d'amélioration des modalités de communication de l'information aux familles découlant des besoins spécifiques en information et en éducation révélés par notre étude.

5. Conclusion et perspectives



Cette étude qualitative originale a permis d'aborder la thérapeutique post-greffe avec les aidants d'enfants ayant eu une allogreffe de moelle osseuse et ainsi d'identifier des facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse.

Certains leviers identifiés dans notre étude sont retrouvés dans la littérature : intégration des prises de médicaments au quotidien des familles par organisation et habitude ; implication et soutien parental ; le fait d'être convaincu de la nécessité (et bénéfiques) des traitements. Comme dans de nombreuses études, les modalités de communications de l'information sur les traitements, ressenties comme non optimales, peuvent représenter un frein à l'adhésion. D'autres facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse sont plus spécifiques de notre étude. Concernant la maladie, la peur des complications de la greffe et des rechutes favorise l'adhésion au traitement médicamenteux. Pour le médicament, son goût (désagréable) est un frein à la prise tandis que la présence d'une sonde nasogastrique la facilite. En ce qui concerne la famille et plus spécifiquement la relation enfant-parent, la cogestion des médicaments est un atout. Au niveau du système de soins, des leviers ont également été identifiés comme l'accompagnement des équipes médicales et paramédicales. Les transitions brutales de prise en charge peuvent constituer un frein à l'adhésion au traitement. L'exploration des représentations des parents a également permis d'identifier des besoins spécifiques en information et en éducation. Ils permettront de faire évoluer les supports d'information actuels et les modalités de communication de l'information aux familles.

Afin de compléter cette étude, il serait intéressant de réaliser son équivalent chez les professionnels de santé. Cela permettrait à la fois de compléter l'identification des besoins en termes d'information et d'éducation mais aussi de mettre en regard les représentations des parents et des professionnels de santé. Souvent cette mise en regard permet aux professionnels de santé de prendre conscience des besoins des parents non exprimés jusqu'ici. Et cela permet d'améliorer les pratiques et la communication entre les professionnels de santé, les patients et leurs aidants [247]. Ce travail a été initié à l'IHOP. Il a pour population cible les professionnels de santé médicaux et paramédicaux des services cliniques de l'HDJ et de l'unité protégée des greffes.

Au final, notre travail de thèse servira pour l'élaboration de séances éducatives autour des médicaments. Ces séances seront intégrées dans un programme complet d'Education Thérapeutique du Patient (ETP), en cours d'élaboration.

CONCLUSIONS GENERALES

L'allogreffe pédiatrique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou transplantation de moelle osseuse est suivie par une thérapeutique immunosuppressive constituée essentiellement de ciclosporine. Le respect de cette thérapeutique est primordial pour le pronostic de la greffe et de la pathologie, tout comme l'antibioprophylaxie post-greffe associée aux recommandations d'hygiène. Or, dans la littérature, l'adhésion médicamenteuse post-transplantation n'est pas optimale, allant de 57 à 73 % après une transplantation pédiatrique de CSH selon la méthodologie utilisée et les seuils d'adhésion choisis.

L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) a pour but d'aider le patient à apprendre à vivre avec sa maladie ou, devrait-on dire, intégrer sa maladie à sa vie. Elle est un moyen intéressant d'encourager et d'accompagner les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur prise en charge, comme l'adhésion médicamenteuse. Afin de comprendre cette attitude et pouvoir l'appréhender, il paraît essentiel d'intégrer le rapport qu'a le patient à sa prise en charge, à son traitement médicamenteux et à l'ensemble de son environnement. Pour cela, explorer les représentations ou conceptions des patients de leur santé, maladie et thérapeutique est le prérequis à toutes actions d'éducation. En effet, véritable modèle psychosocial explicatif des comportements et des modes de vie, le concept de représentations sociales est le principal facteur influençant la construction, l'adoption et le changement des comportements en santé.

En pédiatrie, la place de l'aidant, c'est-à-dire du parent, est centrale dans la prise en charge du patient et dans l'attitude d'adhésion médicamenteuse. Dans le cas des jeunes enfants, c'est une façon de faire parler ceux qui ne le peuvent pas. Même si les préoccupations des parents sont différentes de celles de leurs enfants, les besoins du point de vue de la prise en charge sont proches. C'est pourquoi se concentrer sur les parents est une alternative appréciable et intéressante dans l'étude des représentations en pédiatrie. La recherche qualitative est la méthode la plus adaptée pour mener à bien cette étude car elle permet de recueillir librement l'expression des participants et sans *a priori* d'identifier des besoins spécifiques de la population étudiée.

Notre travail expérimental a donc consisté en l'exploration des représentations de la thérapeutique en post-allogreffe pédiatrique de CSH auprès des aidants. A l'hôpital de jour de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique et en consultation à l'Hôpital Femme Mère Enfant, 15 parents ont accepté de réaliser un entretien semi-dirigé. Ces entretiens ont été enregistrés, retranscrits puis analysés par approche inductive.

L'analyse du *verbatim* des parents a permis une classification en 4 catégories principales : la greffe, la thérapeutique post-greffe, la « famille-fratrie-entourage » et le système de soins. Dans chacune de ces catégories, des sous catégories ont émergé. Pour

la greffe, une certaine ambivalence ressort des entretiens : d'un côté un soulagement et une renaissance, d'un autre côté la peur de la greffe, de sa difficulté et complexité. Concernant la thérapeutique, les bénéfices du traitement sont systématiquement exprimés par les parents, ainsi que la nécessité d'une organisation, les difficultés rencontrées autour des prises médicamenteuses et un « ras-le-bol » des traitements. La « famille-fratrie-entourage » est largement abordée par les parents : la famille est perturbée, elle s'adapte et se soutient, ainsi les liens sont renforcés. Enfin, concernant le système de soins, la satisfaction et la reconnaissance envers les équipes médicales et paramédicales ainsi que le sentiment d'être soutenu et accompagné sont largement exprimées par les parents. Ils disent également ressentir parfois des difficultés de communication avec les professionnels de santé, manquer d'informations et trouver le parcours de soins complexe.

Cette analyse a permis de dégager des leviers et des freins à l'adhésion médicamenteuse.

Certains leviers identifiés dans notre étude sont retrouvés dans la littérature : intégration des prises de médicaments au quotidien des familles par organisation et habitude ; implication et soutien parental ; le fait d'être convaincu de la nécessité (et bénéfices) des traitements. Comme dans de nombreuses études, les modalités de communications de l'information sur les traitements, ressenties comme non optimales, peuvent représenter un frein à l'adhésion.

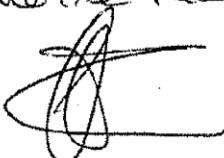
D'autres facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse sont plus spécifiques de notre étude. Concernant la maladie, la peur des complications de la greffe et des rechutes favorise l'adhésion au traitement médicamenteux. Pour le médicament, son goût (désagréable) est un frein à la prise tandis que la présence d'une sonde nasogastrique la facilite. En ce qui concerne la famille et plus spécifiquement la relation enfant-parent, la cogestion des médicaments est un atout. Au niveau du système de soins, des leviers ont également été identifiés comme l'accompagnement des équipes médicales et paramédicales. Les transitions brutales de prise en charge peuvent constituer un frein à l'adhésion au traitement.

L'exploration des représentations des parents a également permis d'identifier des besoins spécifiques en information et en éducation. Ils permettront de faire évoluer les supports d'information actuels et les modalités de communication de l'information aux familles.

Cette étude, originale de par sa population cible, a permis d'aborder la thérapeutique post-greffe de moelle osseuse avec les parents et d'identifier avec eux des facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse. Elle a également permis d'identifier sans *a priori* des besoins en information et en éducation.

Ce travail servira pour l'élaboration de séances éducatives autour des médicaments.
Ces séances seront intégrées dans un programme complet d'ETP, en cours d'élaboration,
et accompagné par l'unité transversale d'ETP.

Le président du Jury,
(Nom et Signature)

Catherine Riburon


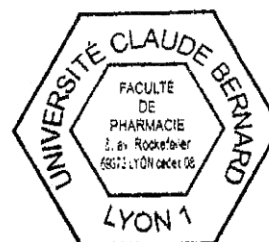
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 09 mai 2016

Vu, La directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le président de l'Université Claude Bernard



Professeur Christine VINCIGUERRA



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Milpied N, Bignon JD, Boudard D. Les greffes de moelle osseuse. Paris : Frison-Roche ; 1994.
- [2] Traité de Médecine. Ribaud P et Gluckman. 3è éd. Paris : Flammarion ; 1996. <http://www.medicalistes.org/spip/Greffe-de-Moelle-Allogeneique>. consulté le 14 mai 2015
- [3] Karlin L. et Coman T. Hématologie, Onco-Hématologie. 2è éd. Masson : Paris ; 2011.
- [4] Agence Française de Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France : activité nationale de greffe de CSH. 2013. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/cellules/04-national/synthese.html>. consulté le 14 mai 2015.
- [5] Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45 (2): 219-34.
- [6] Leconturier P. Immunologie générale. 8è éd. Masson : Paris ; 2007.
- [7] Société Francophone de Greffe de Moelle osseuse. Pratiques d'harmonisation dans les allogreffes de moelle osseuse. Mai 2014. <http://qahpa2013.sfgm-tc.com/> consulté le 14 mai 2015.
- [8] Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest*. 2014; 32 (7): 349-62.
- [9] Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, Brant R, Sauve RS. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32 (1): 79-87.
- [10] Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015; 168 (4): 481-91.
- [11] Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50 (6): 781-9.
- [12] S Philippe, C Gaillard, O Reman. Détermination de facteurs de risque de mucite sévère chez 56 patients autogreffés après conditionnement par BEAM. *J Pharm Clin*. 2008 ; 27 (1): 5-10.
- [13] Bontemps I, Frappaz D, Levignes F, Freycon F. Hematuric cystitis after bone marrow allograft: a case. *Pédiatrie*. 1992; 47(7-8): 525-9.
- [14] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Bone Marrow Transplant*. 2009; 15 (10): 1143-238.
- [15] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/desc-MIT-2015-RisqueInf-Hemato-ader.pdf. Consulté le 08 juin 2015.
- [16] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/desc-MIT-2015-infectiongreffes-Gallien.pdf. Consulté le 08 juin 2015.
- [17] Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002; 100 (4): 1192-200.

- [18] Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete A, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000; 95 (5): 1572-9.
- [19] Barrett J, Malkovska V. The graft-versus-leukemia effect. *Curr Opin Oncol*. 1996; 8 (2): 89-95.
- [20] Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (6): 443-58.
- [21] Mollet I. Étude de chimérisme post-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Intérêt du tri cellulaire : revue générale. *Pathologie Biologie*. 2012 ; 60 (2) : 143-8.
- [22] Eliaou JF. Programme de Soutien aux Techniques Innovantes Coûteuses (STIC) en cancérologie. Place du chimérisme dans le suivi des allogreffes de CSH : Rationalisation de la prescription & Analyse médico-économique des différentes prises en charge. 2008. file:///C:/Users/Ordinateur/Downloads/Place%20du%20chim%C3%A9risme%20dans%20le%20suivi%20des%20allogreffes%20de%20CSH.pdf consulté le 8 juillet 2015.
- [23] Rügger A, Kuhn M, Lichti H, Loosli HR, Huguenin R, Quiquerez C, et al. Cyclosporin A, a Peptide Metabolite from *Trichoderma polysporum* (Link ex Pers.) Rifai, with a remarkable immunosuppressive activity. *Helv Chim Acta*. 1976; 59 (4): 1075-92.
- [24] Vidal. Monographie de la ciclosporine. <http://www.vidal.fr/> consulté le 14 mai 2015.
- [25] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (3): 180-90.
- [26] Simon N, Barré J, Jolliet P, Urien S, Tillement JP. Mediators involved in the nephrotoxicity of cyclosporin A. *Thérapie*. 1997; 52 (4): 329-33.
- [27] Sarkodee-Adoo C, Sotirescu D, Sensenbrenner L, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Tricot G, et al. Thrombotic microangiopathy in blood and marrow transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine A. *Transfusion*. 2003; 43 (1): 78-84.
- [28] Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. *Ther Drug Monit*. 1991; 13 (6): 465-77.
- [29] Atkinson K, Biggs JC, Britton K, Short R, Mrongovius R, Concannon A, et al. Oral administration of cyclosporin A for recipients of allogeneic marrow transplants: implications of clinical gut dysfunction. *Br J Haematol*. 1984; 56 (2): 223-31.
- [30] Kahan BD, Kramer WG, Wideman C, Flechner SM, Lorber MI, Van Buren CT. Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation*. 1986; 41 (4): 459-64.
- [31] Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19 (4): 262-76.
- [32] Bleyzac N. The use of pharmacokinetic models in paediatric onco-haematology: effects on clinical outcome through the examples of busulfan and cyclosporine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008; 22 (6): 605-8.
- [33] Mallet A. Notions de pharmacocinétique de population. Paris: Marketing ; 1990. p.127-44.
- [34] Philippe M, Hénin E, Bertrand Y, Plantaz D, Goutelle S, Bleyzac N. Model-Based Determination of Effective Blood Concentrations of Cyclosporine for Neutrophil Response in the Treatment of Severe Aplastic Anemia in Children. *AAPS J*. 2015; 17 (5): 1157-67.

- [35] Gérard C, Bleyzac N, Girard P, Freyer G, Bertrand Y, Tod M. Links between cyclosporin exposure in tissues and graft-versus-host disease in pediatric bone marrow transplantation: analysis by a PBPK model. *PharmRes.* 2011; 28 (3): 531-9.
- [36] Leeman TD. Incertitude et raisonnement bayésien en pharmacologie clinique. *Med et Hyg.* 1990; 48: 1254-8.
- [37] Haynes RB. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care.* Ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1979: 1-7.
- [38] Sabaté E, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> consulté le 15 juin 2015
- [39] Horne R, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), 2005. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0007/81394/ES-08-1412-076.pdf consulté le 15 juin 2015
- [40] Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Th Doctorat, Grenoble 1, EDISCE, 2009.
- [41] Baumann T. Les attitudes d'autonomie dans l'observance thérapeutique d'une cohorte de consommateurs continus de psychotropes. *L'Encephale.* 2002; 28 (1): 389-96.
- [42] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353 (5): 487-97.
- [43] Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhesion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir.* 2005; 22 (1 pt 1): 31-4.
- [44] Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36 (1): 55-69.
- [45] Alvarez O, Rodriguez-Cortes H, Robinson N, Lewis N, Pow Sang CD, Lopez-Mitnik G, et al. Adherence to deferasirox in children and adolescents with sickle cell disease during 1-year of therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31 (10): 739-44.
- [46] Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant.* 2004; 8 (6): 543-50.
- [47] Shellmer DA, Zelikovsky N. The challenges of using medication event monitoring technology with pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2007; 11 (4): 422-428.
- [48] Simons LE, McCormick ML, Mee LL, Blount RL. Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009; 13 (3): 338-47.
- [49] Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(9): 2303-10.
- [50] Lau RCW, Matsui D, Greenberg M, Koren G. Electronic measurement of compliance with mercaptopurine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1998; 30 (2): 85-90.
- [51] Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS.* 2000; 14(4): 357-66.

- [52] Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker LG, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav* 2011; 15 (2): 422-431.
- [53] Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J. Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer*. 1986; 58 (5): 1179-84.
- [54] Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (1): 100-8.
- [55] Leventhal H, Nerenz DR, Steele DJ. Illness representations and coping with health threats. In Baum A, and Taylor SE and Singer JE, editors. *Handbook of Psychology and Health. Social Psychological Aspects of Health*. New Jersey: Hillsdale Erlbaum; 1984. V.4, p.219-52.
- [56] Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of non compliance in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (1): 66-8.
- [57] Michaud PA, Suris JC, Thomas R, Gnehm HE, Cheseaux JJ. Swiss HIV Mother+Child Cohort Study (MoCHiV). Coping with an HIV infection. A multicenter qualitative survey on HIV positive adolescents' perceptions of their disease, therapeutic adherence and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140(17-18): 247-53.
- [58] Elalfy MS, Massoud W, Elsherif NH, Labib JH, Elalfy OM, Elaasar S, et al. A new tool for the assessment of satisfaction with iron chelation therapy (ICT-Sat) for patients with β -thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58 (6): 910-5.
- [59] Carden MA, Newlin J, Smith W, Sisler I. Health literacy and disease-specific knowledge of caregivers for children with sickle cell disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 2: 1-13.
- [60] Charney E, Eynam R, Eldridge D, et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics* 1965; 40 (2): 188-95.
- [61] Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. L'adhésion au traitement neuroleptique chez les patients schizophrènes. *L'Encéphale* 1988; 14: 431-438.
- [62] Thorens G, Gex-Fabry M, Zullino DF et al. Attitudes toward psychopharmacology among hospitalized patients from diverse ethno-cultural backgrounds. *BMC psychiatry* 2008; 8(55): 1-7.
- [63] Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, Evans DB. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. *Trop Med Int Health*. 2001; 6(7): 496-504.
- [64] Walsh KE, Cutrona SL, Kavanagh PL, Crosby LE, Malone C, Lobner K, et al Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134 (6): 1175-83.
- [65] Litt IF, Cuskey WR, Rosenberg A. Role of self-esteem and autonomy in determining medication compliance among adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1982; 69 (1): 15-7.
- [66] Toomey SL, Sox CM, Rusinak D, Finkelstein JA. Why do children with ADHD discontinue their medication? *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(8): 763-9.
- [67] Gatti M.E, Jacobson K.L, Gazmararian J.A, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66 (7): 657- 64.
- [68] Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17): 2094-101.

- [69] Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003; 7 (6): 489-93.
- [70] Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*. 2009; 88 (5): 736-46.
- [71] Silverstein DM, Fletcher A, Moylan K. Barriers to medication adherence and its relationship with outcomes in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(8): 1425-30.
- [72] Connelly J, Pilch N, Oliver M, Jordan C, Fleming J, Meadows H, et al. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (5): 555-62.
- [73] Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12 (2): 194-200.
- [74] Protheroe J, Nutbeam D. Health literacy: a necessity for increasing participation in health care. *Br J Gen Pract*. 2009; 59 (567): 721-3.
- [75] Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Moon C, Xi H, Krajenta R, et al. Race-ethnicity, crime, and other factors associated with adherence to inhaled corticosteroids *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(1): 168-75.
- [76] Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM, Bimirew MA, Kassie DM. Barriers and facilitators of adherence to antiretroviral drug therapy and retention in care among adult HIV-positive patients: a qualitative study from Ethiopia. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97353.
- [77] Tobbie N. *L'influence qui guérit*. Paris : Odile Jacob ; 1998.
- [78] Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behaviour change. *Am J Health Promot* 1997; 12(1): 38-48.
- [79] Drieschner KH, Lammers SMM, van der Staak CPF. Treatment motivation: an attempt for clarification of an ambiguous concept. *Clin Psych Rev*. 2004; 23 (8): 115-37.
- [80] Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL, Sobel DO, Simons-Morton B. Assessment of an illness-specific dimension of self-esteem in Youths with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2009; 34(3): 283-93.
- [81] Kennard BD, Stewart SM, Olvera R, Bawdon RE, O hAilin A, Lewis CP, et al. Nonadherence in adolescent oncology patients: preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. *J Clin Psychol Med Settings*. 2004; 11 (1): 31-9.
- [82] Wallston BS, Wallston KA. Locus of control and health: a review of the literature. *Health Educ Monogr*. 1978; 6: 107-17.
- [83] Blotcky AD, Cohen DG, Conatser C, Klopovich P. Psychosocial characteristics of adolescents who refuse cancer treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1985; 53(5): 729-31
- [84] Bandura A. *Auto-efficacité. Le sentiment d'efficacité personnelle*. Bruxelles: De Boeck Université; 2003.
- [85] Wolf MS, Davis TC, Osborn C, Skripkauskas S, Bennett CL, Makoul G. Literacy, self-efficacy, and HIV medication adherence. *Patient Educ Couns*. 2007; 65(2): 253-60.
- [86] Ley P. Improving patients' understanding, recall, satisfaction and compliance. In: Broome AK. *Health Psychology: processes and Applications*. London: Chapman and Hall; 1989.

- [87] Kalichman SC, Pope H, White D, Cherry C, Amaral CM, Swetzes C. Association between health literacy and HIV treatment adherence: further evidence from objectively measured medication adherence. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2008; (6): 317-23.
- [88] Keller DL, Wright J, Pace HA. Impact of health literacy on health outcomes in ambulatory care patients: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(9): 1272-81.
- [89] Morrison AK, Myrvik MP, Brousseau DC, Hoffmann RG, Stanley RM. The relationship between parent health literacy and pediatric emergency department utilization: a systematic review. *Acad Pediatr*. 2013; 13(5): 421-9.
- [90] DeWalt DA, Hink A. Health literacy and child health outcomes: a systematic review of the literature. *Pediatrics*. 2009; 124 Suppl 3: S265-74.
- [91] Deccache A. La compliance des patients aux traitements des maladies chroniques : approche éducative globale. Th Doctorat, Université catholique de Louvain, Ecole de Santé publique, unité d'éducation pour la santé Réso, Bruxelles, 1994
- [92] Fotheringham MSM, Sawyer MG. Adherence to recommended medical regimens in childhood and adolescence. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 1995; 31 (2): 72-8.
- [93] Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (5): 603-13.
- [94] Greenley RN, Kunz JH, Biank V, Martinez A, Miranda A, Noe J, et al. Identifying youth nonadherence in clinical settings: data-based recommendations for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18 (7): 1254-9.
- [95] Mancini J, Simeoni MC, Parola N, Clement A, Vey N, Sirvent N, et al. Adherence to leukemia maintenance therapy: a comparative study among children, adolescents, and adults. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29 (5): 428-39.
- [96] McGrady ME, Williams SN, Davies SM, Pai AL. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Oncol Nurs*. 2014; 18 (2): 140-4.
- [97] Heyduck K, Bengel J, Farin-Glattacker E, Glattacker M. Adolescent and parental perceptions about asthma and asthma management: a dyadic qualitative analysis. *Child Care Health Dev*. 2015; 41(6): 1227-37.
- [98] Schrijvers L, Beijleveldt-Van der Zande M, Peters M, Lock J, Cnossen M, Schuurmans M, et al. Achieving self-management of prophylactic treatment in adolescents: The case of haemophilia. *Patient Educ Couns*. 2016; S0738-3991(16) : 30037-4.
- [99] Ingerski L, Perrazo L, Goebel J, Pai AL. Family strategies for achieving medication adherence in pediatric kidney transplantation. *Nurs Res*. 2011; 60 (3): 190-6.
- [100] Taylor K. Paternalism, participation and partnership-the evolution of patient centeredness in the consultation. *Patient Educ Couns* 2009; 74 (2): 150-5.
- [101] Koning CJ, Maille AR, Stevens I, Dekker FW. Patients' opinions on respiratory care : do doctors fulfill their needs ? *J Asthma* 1995; 32 (5): 355-63.
- [102] Ley P. Memory of medical information. *Br J Soc Clin Psychol* 52. 1979; 18 (2): 245-55.
- [103] Feinberg J. The effect of patient – Practitioner interaction on compliance: a review of the literature and application in Rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1988; 11 (3): 171-87.
- [104] Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004; 89(10): 943-9.

- [105] Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JL, Ring L. "I don't know how many of these [medicines] are necessary" – a focus group study among elderly users of multiple medicines. *Patient Educ Couns*. 2009; 74(2): 135-41.
- [106] Boige N. « De l'objet transitionnel à l'addiction ? Regard d'un pédiatre. », *Spirale*. 2002 ; 2 (22) : 77-88.
- [107] Favez N, Reicherts M. « L'ajustement au stress de la vaccination chez l'enfant de deux ans. », *Devenir*. 2007 ; 1 (19) : 21-34.
- [108] Nagels M, Lasserre Moutet A. Réflexions critiques sur la conception d'un référentiel de compétences en ETP. *Recherches et Educations*. 2013; 9: 99-115.
- [109] Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns*. 2011; 83(1): 7-13.
- [110] Schor EL. American Academy of Pediatrics Task Force on the Family. Family pediatrics: report of the Task Force on the Family. *Pediatrics*. 2003; 111(6 Pt 2): 1541-71.
- [111] Perrin EC, Lewkowicz C, Young MH. Shared vision: concordance among fathers, mothers, and paediatricians about unmet needs of children with chronic health conditions. *Pediatrics* 2000; 105 (x): 277-85.
- [112] Burkhart P, Dunbar-Jacob, J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations:A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R, editors. *Chronic illness in children: An evidence-based approach*. New York: Springer; 2002p.199-229.
- [113] Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59 (1): 56-66.
- [114] Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer*. 1979; 43 (1): 169–73.
- [115] Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr*. 1992; 120 (5): 812-7.
- [116] De Oliveira BM, Viana MB, Zani CL, Romanha AJ. Clinical and laboratory evaluation of compliance in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 2004; 89 (8): 785-8.
- [117] De Oliveira BM, Viana MB, de Mattos Arruda L, Ybarra MI, Romanha AJ. Evaluation of compliance through specific interviews: a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2005; 81 (3): 245-50.
- [118] Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, Dworzak M, Janssen G, Simon A, et al. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (13): 1861-5.
- [119] Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2014; 124 (15): 2345-53.
- [120] Rohan JM, Drotar D, Alderfer M, Donewar CW, Ewing L, Katz ER, et al. Electronic monitoring of medication adherence in early maintenance phase treatment for pediatric leukemia and lymphoma: identifying patterns of nonadherence. *J Pediatr Psychol*. 2015; 40 (1): 75-84.
- [121] Elliott V, Morgan S, Day S, Mollerup LS, Wang W. Parental health beliefs and compliance with prophylactic penicillin administration in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23(2):112-6.

- [122] Patel NG, Lindsey T, Strunk RC, DeBaun MR. Prevalence of daily medication adherence among children with sickle cell disease: a 1-year retrospective cohort analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (3): 554-6.
- [123] Thornburg CD, Calatroni A, Telen M, Kemper AR. Adherence to hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2010; 156 (3): 415-9.
- [124] Brandow AM, Panepinto JA. Monitoring toxicity, impact, and adherence of hydroxyurea in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2011; 86 (9): 804-6.
- [125] Rashid M, Karimi M. Compliance of deferoxamine injection in beta-thalassaemia major patients in Iran. *Transfus Med*. 2012; 22(2): 104-7.
- [126] Phipps S, DeCuir-Whalley S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15 (4): 459-75.
- [127] Shemesh E, Lurie S, Stuber ML, Emre S, Patel Y, Vohra P, et al. A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2000; 105(2): E29.
- [128] Penkower L, Dew MA, Ellis D, Emre S, Patel Y, Vohra P, et al. Psychological distress and adherence to the medical regimen among adolescent renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3 (11): 1418–25.
- [129] Rumbo C, Shneider BL, Emre SH. Utility of azathioprine metabolite measurements in post-transplant recurrent autoimmune and immune-mediated hepatitis. *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (6): 571-5.
- [130] Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004; 113 (4): 825-32.
- [131] Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (3): 233-6.
- [132] Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics*. 2005; 115(4): 969-73.
- [133] Wray J, Waters S, Radley-Smith R, Sensky T. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10 (6): 694-700.
- [134] Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006; 10 (3): 304-10.
- [135] Maikranz JM, Steele RG, Dreyer ML, Stratman AC, Bovaird JA. The relationship of hope and illness-related uncertainty to emotional adjustment and adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32 (5): 571-81.
- [136] Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7 (12): 2704-11.
- [137] Wu ZX, Yang SL, Wu WZ, Cai JQ, Wang QH, Wang D, et al. The long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-centre experience in China *Pediatr Transplantation* 2008; 12 (2): 215–8.
- [138] Fredericks EM, Magee JC, Opipari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008; 12 (3): 289-99.

- [139] Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008; 12 (3): 284-8.
- [140] Zelikovsky N, Schast AP, Palmer J, Meyers KE. Perceived barriers to adherence among adolescent renal transplant candidates. *Pediatr Transplant*. 2008; 12 (3): 300-8.
- [141] Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, Slater C, Meneses M, López I. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc*. 2008; 40 (9): 3241-3.
- [142] Simons LE, McCormick ML, Mee LL, Blount RL. Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009; 13 (3): 338-47.
- [143] Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 (11): 2497-504.
- [144] Dobbels F, Decorte A, Roskams A, Van Damme-Lombaerts R. Health-related quality of life, treatment adherence, symptom experience and depression in adolescent renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (2): 216-23.
- [145] Masuda Y, Mita A, Ohno Y, Urata K, Nakazawa Y, Ikegami T, et al. Noncompliance with medications in pediatric patients after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42 (10): 4191-2.
- [146] Wu YP, Aylward BS, Steele RG. Associations between internalizing symptoms and trajectories of medication adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2010; 35 (9): 1016-27.
- [147] Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, Magee JC, Freed GL, Shieck V, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (8): 944-53.
- [148] Simons LE, McCormick ML, Devine K, Blount RL. Medication barriers predict adolescent transplant recipients' adherence and clinical outcomes at 18-month follow-up. *J Pediatr Psychol*. 2010; 35 (9): 1038-48.
- [149] Pai AL, Rausch J, Tackett A, Marsolo K, Drotar D, Goebel J. System for integrated adherence monitoring: real-time non-adherence risk assessment in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012; 16 (4): 329-34.
- [150] Oliva M, Singh TP, Gauvreau K, Vanderpluym CJ, Bastardi HJ, Almond CS. Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the U.S.A. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32 (9): 881-8.
- [151] Claes A, Decorte A, Levchenko E, Knops N, Dobbels F, et al. Facilitators and barriers of medication adherence in pediatric liver and kidney transplant recipients: a mixed-methods study. *Prog Transplant*. 2014; 24 (4): 311-21.
- [152] Akchurin OM, Melamed ML, Hashim BL, Kaskel FJ, Del Rio M. Medication adherence in the transition of adolescent kidney transplant recipients to the adult care. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (5): 538-48.
- [153] McCormick King ML, Mee LL, Gutiérrez-Colina AM, Eaton CK, Lee JL, Blount RL. Emotional functioning, barriers, and medication adherence in pediatric transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2014; 39 (3): 283-93.
- [154] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med care*. 2005; 43(6): 521-30.

- [155] World Health Organization. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen, 1998. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf consulté le 16 juillet 2015.
- [156] Légifrance. Loi Hôpital Patient Santé Territoire n° 2009-879 du 21 juillet 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id> consulté le 26 juillet 2015.
- [157] Lager G, Giordan A, Chambouleyron M, Lasserre-Moutet A, Golay A. Education thérapeutique. 2ème partie : Mise en pratique des modèles en 5 dimensions. Médecine. 2008 ; 4 (6) : 269-73.
- [158] Haute Autorité de Santé. Recommandations : Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_604959 Consulté le 26 juillet 2015.
- [159] Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Recommandations pour la pratique clinique. Juin 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf. Consulté le 26 juillet 2015.
- [160] Kübler-Ross E. La mort est une question vitale. Paris : Albin Michel ; 2010.
- [161] Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients - Accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches. 3è éd. Paris : Maloine ; 2013.
- [162] Billon Decarpentries J. Les concepts de perception et de représentations de la santé : intérêts et limites dans le domaine de l'éducation pour la santé. Rech Soins Inf. 2003; 74: 31-7.
- [163] Berard E. Les fiches d'information des patients pédiatriques et de leurs familles : recommandations de la commission d'éthique de la Société française de pédiatrie Arch Ped. 2006; 13: 1535-9.
- [164] Haute autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : Délivrance de la personne à l'information à la personne sur son état de santé. Mai 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf. consulté le 3 mars 2015.
- [165] Programme national de sécurité du patient. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/securite-des-soins-securite-des-patients/pnsp>. Consulté le 8 juillet 2015.
- [166] Lelong AS, Bourdon O, Brion F, Gagnayre R. Éducation thérapeutique de l'enfant drépanocytaire et de sa famille : proposition d'un référentiel de compétences pour les enfants de 5-6 ans et leurs parents. Educ Ther Patient/Ther Patient Educ. 2009; 1 (1): 21-31.
- [167] Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. Patient Educ Couns. 2004; 52 (1): 97-105.
- [168] Sevick MA, Trauth JM, Ling BS, Anderson RT, Piatt GA, Kilbourne AM, et al. Patients with Complex Chronic Diseases: perspectives on supporting self-management. J Gen Intern Med. 2007; 22 Suppl 3: 438-44.
- [169] Golay A, Lager G, Chambouleyron M, Carrard I, Lasserre-Moutet A. Therapeutic education of diabetic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 (3): 192-6.
- [170] Sandrin-Berthon B. Patient et soignant : qui éduque l'autre ? Contact Santé. 2008 ; 225 : 43-5.
- [171] Ivernois (d') JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient. 3è éd. Paris : Vigot; 2008.

- [172] Samurcay R. « In memoriam. ». Le travail humain. 2002; 2 (65): 97-102.
- [173] Stimson GV. Obeying the doctor's orders: a view from the other side. Soc Sci med. 1974; 8 (2): 97-104.
- [174] Fuertes JN, Mislouack A, Bennett J, Paul L, Gilbert TC, Fontan G, et al. The physician-patient working alliance. Patient Educ Couns. 2007; 66 (1): 29-36.
- [175] Lasserre Moutet A, Dupuis J, Chambouleyron M, Lagger G, Golay A. Transformer son identité professionnelle: impact d'un programme de formation continue de soignants en ETP. Pédagogie Médicale 2008; 9 (2): 83-93
- [176] Baudrant M, Allenet B, Le Tallec C, Grangeat M, Calop J. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. Pharm World Sci. 2007; 29 (6): 699-703.
- [177] Le Tallec C. Stratégies éducatives en diabétologie pédiatrique. Arch Ped. 2013; 20 (S4): 136-43.
- [178] Annunziato RA, Emre S, Shneider BL, Dugan CA, Aytaman Y, McKay MM. Transitioning health care responsibility from caregivers to patient: A pilot study aiming to facilitate medication adherence during this process. 2008; 12(3): 309-15.
- [179] Lawrence KS, Stillely CS, Pollock JA, Webber SA, Quivers ES. A family-centered educational program to promote independence in pediatric heart transplant recipients. Prog Transplant. 2011; 21(1): 61-6.
- [180] Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L, et al. Randomized controlled trial of parent therapeutic education on antibiotics to improve parent satisfaction and attitudes in a pediatric emergency department. PLoS One. 2013; 8 (9): e75590.
- [181] 1^{ère} Conférence internationale pour la promotion de la santé : Charte d'Ottawa, adoptée le 21 novembre 1986 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/129675/Ottawa_Charter_F.pdf. Consulté le 8 juillet 2015.
- [182] Education pour la santé des jeunes. Concept, modèles, évolution <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/175/?sequence=8>. Consulté le 2 novembre 2015.
- [183] Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self-management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326 (7402): 1308-9.
- [184] Bain-Brickley D, Butler LM, Kennedy GE, Rutherford GW. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in children with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (12): CD009513.
- [185] Graves MM, Roberts MC, Rapoff M, Boyer A. The Efficacy of Adherence Interventions for Chronically Ill Children: A Meta-Analytic Review. J Pediatr Psychol. 2010; 35 (4): 368–82.
- [186] Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2): CD001290.
- [187] Broquet Ducret C, Verga ME, Stoky-Hess A, Verga J, Gehri M. Impact of a small-group educational intervention for 4- to 12-year-old asthmatic children and their parents on the number of healthcare visits and quality of life. Arch Pediatr. 2013; 20(11): 1201-5.
- [188] González-Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. Patient Educ Couns. 2003; 49(1): 13-8.

- [189] Miloh T, Annunziato R, Arnon R, Warshaw J, Parkar S, Suchy FJ, et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging. *Pediatrics*. 2009; 124(5): e844–50.
- [190] Estep JH, Winter B, Johnson M, Smeltzer MP, Howard SC, Hankins JS. Improved hydroxyurea effect with the use of text messaging in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61 (11): 2031-6.
- [191] Creary SE, Gladwin MT, Byrne M, Hildesheim M, Krishnamurti L. A pilot study of electronic directly observed therapy to improve hydroxyurea adherence in pediatric patients with sickle-cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61 (6): 1068-73.
- [192] Treadwell MJ, Weissman L. Improving adherence with deferoxamine regimens for patients receiving chronic transfusion therapy. *Semin Hematol*. 2001; 38 (1 Suppl 1): 77-84.
- [193] Kato PM, Cole SW, Bradlyn AS, Pollock BH. A video game improves behavioral outcomes in adolescents and young adults with cancer: a randomized trial. *Pediatrics*. 2008; 122 (2): e305-17.
- [194] Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M, Craig JC . Educational Interventions for Patients With CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. 2016; S0272-6386(16)00149-9.
- [195] Yoon SL, Godwin A Enhancing self-management in children with sickle cell disease through playing a CD-ROM educational game: a pilot study. *Pediatr Nurs*. 2007; 33(1): 60-3, 72.
- [196] Wali H, Hudani Z, Wali S, Mercer K, Grindrod K. A systematic review of interventions to improve medication information for low health literate populations. *Res Social Adm Pharm*. 2015; S1551-7411(15)00275-2.
- [197] El Dakhakhny AM, Hesham MA, Hassan TH, El Awady S, Hanfy MM. Impact of health instructions on improving knowledge and practices of haemophilia A adolescents: a single centre experience. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 260-6.
- [198] Zebrack K, Drotar D. Outcome Expectancy and Self-Efficacy in Adolescent Asthma Self-Management Children s Health Care. 2010; 33(2):133-149.
- [199] Riekert KA, Borrelli B, Bilderback A, Rand CS. The development of a motivational interviewing intervention to promote medication adherence among inner-city, African-American adolescents with asthma. *Patient Educ Couns*. 2011; 82(1):117-22.
- [200] Fennell RS, Foulkes LM, Boggs SR. Family-based program to promote medication compliance in renal transplant children. *Transplant Proc*. 1994; 26 (1): 102–3.
- [201] Durckheim E. *Les Formes élémentaires de la vie religieuse*. Paris: Presses universitaires de France ; 1912.
- [202] Abric JC. *Méthodes d'étude des représentations sociales*. 1^è éd. Toulouse: Eres ; 2003.
- [203] Boutry L, Matheron I, Bidat E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies... Penser aux croyances et représentations de santé. L'exemple du patient asthmatique *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2001; 41 (5): 470-6.
- [204] Moscovici S. *Introduction à la psychologie sociale tome I*. Paris: Librairie Larousse, 1972.
- [205] Abric J-C. *Pratiques sociales et représentations*. Paris: Presses universitaires de France; 2011.
- [206] Bergman MM, Social representations as the mother of all behavioral pre-dispositions ? The relations between social representations, attitudes, and values. *Papers on social representations*. 1998; 7(1-2): 77-83.
- [207] Drouin AM. *La pédagogie*. Paris: Desclée de Brouwer ; 1993.

- [208] Giordan A, Girault Y, Clément P. Conceptions et connaissances. Berne: Peter Lang; 1994.
- [209] Nascimento-Schulze CM, Fontes Garcia Y, Costa Arruda D. Health paradigms, social representations of health and illness and their central nucleus. *Papers on Social Representations* 1995; 4 (2): 187-98.
- [210] Bensasson G. Comportement d'observance et autonomie des patients en psychiatrie. *L'évolution psychiatrique* 2013 ; 78 (1): 142-53.
- [211] Allenet B, Guignon AM, Maire P, Calop J. Intégration des représentations de la personne âgée face à ses médicaments pour améliorer son observance. *J Pharm Clin* 2005; 24 (3): 175-9.
- [212] Bardet JD, Charpiat B, Bedouch P, Rebillon M, Ducerf C, Gauchet A et al. Illness representation and treatment beliefs in liver transplantation: an exploratory qualitative study. *Ann Pharm Fr.* 2014 : 72 (5): 375-87.
- [213] Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The illness perception questionnaire: A new Method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and Health*, 1996 ; 11(3): 431-435.
- [214] Mukamurera J, Lacourse F, Couturier Y. Des avancées en analyse qualitative: pour une transparence et une systématisation des pratiques. *Recherches qualitatives*. 2006; 26 (1): 110-38.
- [215] Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ*. 1995; 311 (6996): 42-5.
- [216] Borgès Da Silva G. La recherche qualitative : un autre principe d'action et de communication. *Rev Med Ass Maladie*. 2001; 32 (2): 117-21.
- [217] Blais M, Martineau S. L'analyse inductive générale : description d'une démarche visant à donner un sens à des données brutes. *Recherches qualitatives*. 2006; 26 (2): 1-18.
- [218] Côté L, Turgeon J. Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. *Pédagogie Médicale*. 2002; 3(2): 81-90.
- [219] Martineau S. Propos sur le monde: Triangulation en recherche qualitative. 2012. <http://proposurlemonde.blogspot.fr/2012/02/triangulation-en-recherche-qualitative.html>. Consulté le 13 janvier 2016.
- [220] Thomas DR. A General Inductive Approach for Analyzing Qualitative Evaluation Data. *American Journal of Evaluation*. 2006; 27 (2): 237-46.
- [221] Savoie-Zacj L. L'analyse de données qualitatives: pratiques traditionnelle et assistée par le logiciel NUDIST 1 *Recherches qualitatives*. 2000; 21 : 99-123.
- [222] Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 3è éd. Thousand Oaks: Sage Publications; 2005
- [223] Wisting L, Bang L, Natvig H, Skriverhaug T, Dahl-Jørgensen K, Lask B, et al. Metabolic Control and Illness Perceptions in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016; 3486094.
- [224] Malbasa T, Kodish E, Santacroce SJ. Adolescent Adherence to Oral therapy for Leukemia: A Focus Group Study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2007; 24 (3): 139-51.
- [225] Landier W, Hughes CB, Calvillo ER, Anderson NL, Briseño-Toomey D, Dominguez L et al A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in Hispanic and caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011; 28(4): 203-23.

- [226] Manookian A, Nasrabadi AN, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci.* 2014; 16(3): 314-20.
- [227] Pradere J, Drain É, Taïeb O, Dutray B, Abbal T, Champion M, et al « Le travail de guérison d'une maladie chronique de l'enfant : enjeux, processus et vulnérabilités. », *La psychiatrie de l'enfant.* 2008; 1 (51): 73-124.
- [228] Stilley CS, Lawrence K, Bender A, Olshansky E, Webber SA, Dew MA. Maturity and adherence in adolescent and young adult heart recipients. *Pediatr Transplant.* 2006; 10 (3): 323-30.
- [229] McAllister S, Buckner EB, White-Williams C. Medication adherence after heart transplantation: adolescents and their issues. *Prog Transplant.* 2006; 16(4): 317-23.
- [230] Tong A, Howell M, Wong G, Webster AC, Howard K, Craig JC. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(1): 344-54.
- [231] Olausson B, Utbult Y, Hansson S, Krantz M, Brydolf M, Lindström B, et al. Transplanted children's experiences of daily living: children's narratives about their lives following transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006; 10 (5): 575-85.
- [232] Mounoud P. The Development of Systems of Representation and Treatment in the Child. In: B. Inhelder et al, editors. *Piaget and his school.* New York : Springer Veldar; 1976. p.166-85.
- [233] Gutermann L, Decottignies A, Sharif K, Sinclair A, Rieutord A, Terry D. Parents and carers of patients who had liver transplants: opinions and experiences of medication issues. *Eur J Hosp Pharm.* 2014; 21 (x): 339–43.
- [234] Santer M, Ring N, Yardley L, Geraghty AW, Wyke S. Treatment non-adherence in pediatric long-term medical conditions: systematic review and synthesis of qualitative studies of caregivers' views. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 63.
- [235] Oppenheim D, Valteau-Couanet D, Vasselon S, Hartmann O. How do parents perceive high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for their children. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30 (1): 35-9.
- [236] Forinder U. Bone marrow transplantation from a parental perspective. *J Child Health Care.* 2004; 8(2): 134-48.
- [237] Wu J, Mu PF, Tsay SL, Chiou TJ. Parental experience of family stress during hematopoietic stem cell transplantation of pediatric patients in germ-free isolation in Taiwan. *Cancer Nurs.* 2005; 28(5): 363-71.
- [238] Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. 2008 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/elaboration_doc_info_patients_rap.pdf consulté le 3 février 2015.
- [239] Vrijmoet-Wiersma CM, Egeler RM, Koopman HM, Norberg AL, Grootenhuis MA. Parental stress before, during, and after pediatric stem cell transplantation: a review article. *Support Care Cancer.* 2009; 17(12): 1435-43.
- [240] Larsen HB, Heilmann C, Johansen C, Adamsen L. Socially disadvantaged parents of children treated with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): report from a supportive intervention study, Denmark. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(3): 302-10.
- [241] Ivarsson B, Ekmeahag B, Sjöberg T. Patients' experiences of information and support during the first six months after heart or lung transplantation. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2013 Aug;12(4):400-6.

[242] Vrijmoet-Wiersma CM, Egeler RM, Koopman HM, Bresters D, Norberg AL, Grootenhuis MA. Parental stress and perceived vulnerability at 5 and 10 years after pediatric SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(6): 1102-8.

[243] Vrijmoet-Wiersma CM, Kolk AM, Grootenhuis MA, Spek EM, van Klink JM, Egeler RM, et al. Child and parental adaptation to pediatric stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2009; 17(6): 707-14.

[244] Lochridge J, Wolff J, Oliva M, O'Sullivan-Oliveira J. Perceptions of solid organ transplant recipients regarding self-care management and transitioning. *Pediatr Nurs.* 2013; 39(2): 81-9.

[245] Barrera M, Atenafu E, Doyle J, Berlin-Romalis D, Hancock K. Differences in mothers' and fathers' health-related quality of life after pediatric SCT: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(6): 855-9.

[246] Corsano P, Majorano M, Vignola V, Cardinale E, Izzi G, Nuzzo MJ. Hospitalized children's representations of their relationship with nurses and doctors. *J Child Health Care.* 2013 ; 17(3): 294-304.

[247] Deccache A, Berrewaerts J, Libion F, Bress R. Former les soignants à l'ETP : que peut changer un programme ? *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ.* 2009; 1(1): 39-48.

ANNEXES

Annexe I : Le Livret Néoral^R


Institut d'Hématologie
et d'Onco-hématologie Pédiatrique
1, place Joseph Renaut
69373 LYON Cedex 08
04.69.16.65.50

LIVRET NEORAL[®]

De

Nom : _____

Prénom : _____

Date de la greffe : _____

Attention :
Livret à apporter à chaque visite à l'hôpital de jour

Votre enfant doit recevoir un traitement par Néoral pendant quelques mois après la greffe.
Ce livret est destiné à vous apporter les informations nécessaires pour bien comprendre ce traitement, mais aussi pour que vous apportiez, à votre tour, aux soignants, les informations qui leur permettront de bien suivre et optimiser ce traitement ...

Comment agit le Néoral ?

Comme vous l'ont expliqué les médecins, le Néoral contient de la ciclosporine qui permet d'éviter que la moelle osseuse réagisse contre le receveur (GVH), en empêchant la production de certains lymphocytes.

Pourquoi fait-on des prises de sang ?

Pour que le traitement marche, il faut une certaine quantité de ciclosporine dans le sang pendant un temps déterminé, ce que l'on appelle la **concentration sanguine**.

A l'inverse, le Néoral peut être toxique pour les reins notamment si les quantités présentes dans le sang sont trop importantes.

Il faut donc un juste milieu... C'est pour cela que des prises de sang sont régulièrement effectuées chez votre enfant afin de vérifier que la quantité ou concentration de ciclosporine dans le sang est suffisante ou pas trop importante.

Or les concentrations de ciclosporine ne sont pas stables et varient très souvent sous l'influence de nombreux facteurs (voir plus loin).

A noter que les prises de sang doivent être effectuées sur un doigt ou une veine autre que celle où se trouve le cathéter. En effet, lorsque le cathéter a servi à administrer la ciclosporine par voie intraveineuse, le plastique qui le compose reste gorgé de ciclosporine, ce qui fausse les résultats des mesures (ou dosages) de concentrations de ciclosporine. Il faudra donc veiller à ce que les prises de sang destinées aux dosages de ciclosporine soient réalisées au bout du doigt. En revanche, si votre enfant n'a jamais reçu la ciclosporine par voie intraveineuse ou si le cathéter a été changé, il est alors possible de faire la prise de sang sur le cathéter.

Qu'est-ce qui fait varier les concentrations de ciclosporine ?

Tout d'abord, que se passe-t-il après que le Néoral ait été avalé ?

La ciclosporine doit, dans un premier temps, passer de l'estomac et de l'intestin vers la circulation sanguine. C'est ce que l'on appelle l'absorption. Les quantités absorbées vont être variable d'un enfant à l'autre et chez un même enfant, d'un jour à l'autre. Elles vont dépendre :

- de la nourriture qui peut être prise en même temps ou peu de temps avant ou après : l'absorption de la ciclosporine est augmentée par les graisses. C'est pourquoi il convient, dans la mesure du possible, de préparer des repas équilibrés pour limiter l'influence de ce facteur.
- des vomissements : s'ils interviennent peu après la prise de Néoral, toute la ciclosporine n'aura pas le temps de passer dans le sang, ce qui contribuera à diminuer son efficacité. Vous trouverez des recommandations à suivre en cas de vomissements à la fin du livret.
- de la diarrhée : dans ce cas, le transit intestinal est accéléré et la ciclosporine n'a pas le temps d'être complètement absorbée, ce qui contribuera également à faire baisser les concentrations dans le sang

Une fois que la ciclosporine est passée dans le sang, le foie va chercher à la décomposer pour que l'organisme puisse l'éliminer. C'est le métabolisme. Celui-ci fait donc intervenir des enzymes du foie, qui sont plus ou moins puissantes en fonction des enfants. Les quantités de ciclosporine éliminée dans une journée vont donc dépendre de la puissance de ces enzymes, et donc, les concentrations restantes dans le sang seront variables. En gros, presque toute la ciclosporine contenue dans une dose de Néoral est éliminée en 12 heures. C'est pourquoi, deux doses par jour sont nécessaires. Pour que les concentrations sanguines restent stables le plus possible, il est important de bien respecter un intervalle de 12 heures entre les prises et de ne pas sauter de prise.

Grâce aux dosages sanguins (mesures des quantités), les doses journalières de Néoral seront ajustées aux capacités de métabolisme propres à votre enfant. En effet, il est possible de déterminer la dose nécessaire à votre enfant pour obtenir une concentration sanguine donnée (en général fixée par le médecin), que l'on sait efficace et non toxique pour lui.

Certains jus de fruits peuvent modifier l'absorption digestive et le métabolisme de la ciclosporine (et donc modifier les concentrations dans le sang), c'est pourquoi il faudra les éviter tout au long du traitement. Vous trouverez plus loin une liste des boissons autorisées pendant le traitement et celles qu'il faut éviter.

Enfin, l'état d'hydratation de l'enfant peut aussi jouer un rôle : s'il ne boit pas assez et qu'il est donc déshydraté, cela concentre le sang et les taux sanguins de ciclosporine peuvent alors être artificiellement augmentés.

Comment calcule-t-on les doses ?

Pour se faire, le pharmacien de l'IHOP utilise un ordinateur qui permet de calculer les paramètres du métabolisme de chaque enfant puis la dose de ciclosporine qui convient, ceci à partir de la valeur mesurée de concentration sanguine et des doses déjà administrées. La précision de calcul des paramètres varie avec les horaires des prises de ciclosporine.

C'est pourquoi ces horaires devront être connus avec la plus grande exactitude possible, pour être sûr que la dose calculée ensuite soit la bonne. Il faut donc aussi pouvoir connaître tous les événements (diarrhées, vomissements...) qui ont pu modifier les concentrations de ciclosporine entre deux visites à l'hôpital de jour.

Quel est le rôle de ce livret ?

Grâce à ce livret, vous allez pouvoir noter précisément :

- les horaires réels d'administration du Néoral pour chaque jour du traitement: en effet, les horaires théoriques sont en principe 8h30-20h30 ou 9h-21h. Or, les aléas de la vie quotidienne font qu'il peut y avoir des décalages : ce n'est pas grave ! Il suffit de noter dans le livret les vrais horaires de prise, afin que le pharmacien puisse en tenir compte dans les calculs de la dose la plus adaptée à votre enfant.
- S'il y en a, les dates des épisodes de diarrhées, les dates des vomissements
- Les jours où votre enfant boit peu

Mode d'emploi...

Il y a une page à remplir par semaine de traitement.

Noter les heures de prise du Néoral dans les cases prévues à cet effet.

Cocher oui ou non dans les cases « vomissement » et « diarrhée » si au moins un vomissement ou une selle liquide sont intervenus dans la journée.

Cocher la quantité approximative de liquides absorbés par votre enfant dans la journée dans la case « Hydratation » afin que le médecin puisse juger de son état d'hydratation.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE VOMISSEMENT

Vomissement entre 10 et 30 minutes après la prise: redonner la dose entière

Vomissement entre 30 minutes et 1 heure après la prise: redonner la moitié de la dose

Vomissement entre 1 et 2 heures après la prise: redonner le quart de la dose

Vomissement après 2 heures après la prise: ne rien redonner

**CONSIGNES POUR LES BOISSONS PENDANT LE
TRAITEMENT PAR NEORAL**

NON AUTORISÉ au moment et pendant 3 heures après la prise du Néoral:

- Jus d'orange
- Jus de pamplemousse
- Jus multifruits
- Jus d'ananas
- coca

AUTORISÉ en quantité limitées à distance de la prise du Néoral (3 heures après):

Jus d'orange OU orange décontaminée OU jus multivitaminés OU jus d'ananas : **maximum 1 briquette par jour ou 1 orange par jour**

TOUJOURS autorisés:

Jus de pomme, poire, raisin, abricot... (ou autres que ceux cités ci-dessus)
Sodas autre que coca dont ceux aromatisés à l'orange
Café, Thé, Lait

A noter qu'il est préférable que le Néoral soit toujours pris avec la même boisson.

IHOP/JUIN 2013

N. Blegzac, Livret Néoral, version de Juin 2013

Semaine du _____ qu _____

Posologie :mg 2 fois/jour... du au
Posologie :mg 2 fois/jour... du au

(Noter si un changement de posologie est intervenu suite à une visite à l'hôpital de jour dans la semaine)

Jour	Heure de la prise du matin	Heure de la prise du soir	Vomissements	Diarthée	Hydratation
Lundi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Mardi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Mercredi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Jeudi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Vendredi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Samedi			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres
Dimanche			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> moins d'1 litre <input type="checkbox"/> 1 à 2 litres <input type="checkbox"/> plus de 2 litres

Remarques :

N. Blegzac, Livret Néoral, version de Juin 2013

Annexe II : Guide d'entretien des entretiens semi-dirigés

THEME CLES	QUESTIONS
Connaissances de l'allogreffe	- Qu'est-ce-que l'allogreffe de moelle osseuse selon vous ?
Expérience de l'allogreffe	- Comment avez-vous vécu cette greffe ?
Traitement actuel en post-greffe	- Depuis qu'il est à la maison, que prend votre enfant comme traitement ?
Perception actuelle du traitement médicamenteux	- Que pensez-vous de ce traitement ? - Comment se déroule quotidiennement les prises ? la gestion des effets indésirables ?
Leviers à l'adhésion au traitement	- Qu'est-ce-qui vous encouragent à donner ces traitements à votre enfant ?
Freins à l'adhésion au traitement	- Qu'est-ce-qui vous empêche de donner ces traitements à votre enfant ?
Système de soins, et relation avec les équipes soignantes (Liens entre médecin ville et hôpital, pharmacie, IDE, ...)	- Pensez-vous que l'organisation autour de la greffe de votre enfant soit adaptée ? - Comment cela se passe avec les équipes de soins depuis la sortie ? avec les médecins ?
Synthèse	- Avez-vous d'autres choses à me dire ? - Reformulations sur ce qui a été dit

Annexe III : Grille de recueil des données sociodémographiques du participant



Données sociodémographiques du participant

Le patient : (à remplir par le meneur de l'entretien)

Nom et prénom du patient :

Date de naissance :

Pathologie (Indication de greffe) :

Date de diagnostic :

Date de greffe :

Type de greffon :

Date de sortie du service de greffe :

Ordonnance de sortie de l'hôpital (nom/dosage/voie/posologie/durée) :

-
-
-
-
-
-
-

Le participant :

mère biologique, père biologique, tuteur légal, autre :

Age : Sexe : H F

Nationalité :

Origine ethnique :

Religion :

Statut marital : marié(e), divorcé(e), séparé(e), remarié(e), célibataire

Nombre d'enfants et âge (vivants ou non avec le participant et le patient) :

.....

Profession :

Niveau d'étude :

cap, brevet collège, baccalauréat, bac +2, bac +5, autre :

Annexe IV : Questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral^R* – 1^{ère} version



Questionnaire d'évaluation du « LIVRET NEORAL^R »

Date de l'entretien :

1) Le participant : Nom et prénom :

Voir « données sociodémographiques »

2) Mise à disposition-Diffusion du livret :

Lors de la dispensation de ce livret, avez-vous reçu des explications sur son contenu ?

OUI NON

Par qui :

Si NON, pensez-vous qu'une explication du contenu de ce livret vous serait utile pour mieux le comprendre ?

OUI NON

Si oui, quand est-ce que vous désiriez vous voir dispenser cette explication :

Lors de la dispensation du livret

Après la dispensation du livret :

deux jours après

une semaine après

un mois après

Autre :

Selon vous, quand est-ce que ce livret devrait-il vous être donné :

Avant l'hospitalisation de votre enfant pour sa greffe

Lors de l'entretien pré-greffe

Pendant l'hospitalisation de votre enfant pour sa greffe :

début

milieu

fin

Lors de l'entretien de sortie de greffe

3) Pertinence :

L'information répond-elle à vos attentes ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

Ce livret vous a-t-il apporté des informations inconnues jusque-là ? OUI NON

Trouvez-vous qu'il manque certaines informations ? OUI NON

Si oui lesquelles :

Trouvez-vous que certaines informations sont inutiles ? OUI NON

Si oui lesquelles :

Evalueriez-vous ce livret comme:

Très utile

utile

peu utile

inutile

Remarque :

4) Présentation générale :

Le livret est-il agréable à lire ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

Le format est-il adapté ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

La taille des caractères utilisés est-elle adaptée à une bonne lecture ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

La présentation avec les titres et paragraphes vous paraît-elle claire ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

Est-ce que les différentes couleurs utilisées apportent quelque chose ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

Pensez-vous qu'il faut ajouter des illustrations ? OUI NON

Si OUI, avez-vous une idée :

Le semainier à remplir vous paraît-il clair ? OUI NON

Remarque (si NON, pourquoi) :

Pensez-vous qu'il faut ajouter d'autres informations à ce semainier (comme la prise après vomissement) ? OUI NON

Si OUI, avez-vous une idée :

Est-il difficile pour vous de remplir ce tableau tous les jours ? OUI NON

Si OUI, pour quelles raisons ?

5) Compétences :

Si l'on reprend le livret paragraphe par paragraphe :

Quelles sont les termes ou information que vous n'avez pas compris :

Quelles sont pour vous les éléments essentiels à retenir de ce livret ?

Comment se nomme le médicament dont parle ce livret ? (2 noms)

Comment agit la ciclosporine ?

En parlant de ce médicament, que mesure-t-on par les prises de sang ?

Pourquoi effectuer cette mesure de concentration dans le sang ?

Quelle est la particularité des prélèvements permettant le dosage de la ciclosporine dans le sang de votre enfant ?

Pourquoi ?

Par quel mécanisme la ciclosporine varie-t-elle dans le sang de votre enfant ?

A quelle fréquence faut-il prendre ce médicament ?

Pourquoi cet intervalle doit être respecté ?

Que faut-il bien noter chaque jour dans le livret ?

Pourquoi est-ce important de noter cela ?

Dans le carnet, y-a-t-il une conduite à tenir en cas de vomissements ? OUI NON

Pouvez-vous m'expliquer les grandes lignes ?

Avez-vous déjà consulté cette page lors de vomissements de votre enfant ? OUI NON

Dans le carnet, y-a-t-il une conduite à tenir vis-à-vis des jus de fruits ? OUI NON

Pouvez-vous m'expliquer les grandes lignes ?

Vous référez-vous à cette page de temps en temps (lors de l'achat d'un nouveau jus de fruits par exemple) ? OUI NON

« Réponses attendues »

Comment agit la ciclosporine ? évite que la moelle osseuse du donneur réagisse contre votre enfant

En parlant de ce médicament, que mesure-t-on par les prises de sang ? concentrations sanguines

Pourquoi effectuer cette mesure de concentration dans le sang ? pour être efficace sans être toxique

Quelle est la particularité des prélèvements permettant le dosage de la ciclosporine dans le sang de votre enfant ? au bout du doigt

Pourquoi ? cathéter gorgé ciclosporine

Par quel mécanisme la ciclosporine varie-t-elle dans le sang de votre enfant ? absorption

A quelle fréquence faut-il prendre ce médicament ? toutes les 12h

Pourquoi cet intervalle doit être respecté ? concentrations stables (élimination)

Que faut-il bien noter chaque jour dans le livret ? heures

exactes+vomissements+diarrhées+hydratation

Pourquoi est-ce important de noter cela ? variation des concentrations

Dans le carnet, y-a-t-il une conduite à tenir en cas de vomissements ? OUI NON

Pouvez-vous m'expliquer les grandes lignes ? selon le délai entre la prise du médicament et le vomissement, la dose à redonner fluctue.

6) Synthèse :

Est-ce que ce livret vous a permis de mieux comprendre ce qu'est le traitement par néoral ?

OUI NON

Est-ce que ce livret vous a permis de comprendre pourquoi les dosages sanguins de ciclosporine sont effectués ?

OUI NON

Est-ce que ce livret vous a permis de comprendre pourquoi les informations demandées dans le semainier sont importantes à connaître pour les praticiens ?

OUI NON

Est-ce-qu' après lecture de ce livret cette notion complexe de dosage sanguin et d'adaptation de la dose semble claire, plus facile à expliquer ?

OUI NON

Dites-moi comment vous l'expliqueriez à quelqu'un ?

Avez-vous des remarques à faire sur ce document ?

Annexe V : Questionnaire d'évaluation du *Livret Néoral^R* – 2^{ème} version



Questionnaire d'évaluation du *LIVRET NEORAL^R*

Date de l'entretien :

1) Le participant : Nom et prénom :

Voir « données sociodémographiques »

2) Mise à disposition-Diffusion du livret :

Lors de la dispensation de ce livret, avez-vous reçu des explications sur son contenu ?

Par qui : OUI NON Je ne sais pas

Si NON, pensez-vous qu'une explication du contenu de ce livret vous serait utile pour mieux le comprendre ?

OUI NON Je ne sais pas

Selon vous, quand est-ce que ce livret devrait-il vous être donné :

Avant l'hospitalisation de votre enfant pour sa greffe

Lors de l'entretien pré-greffe

Pendant l'hospitalisation de votre enfant pour sa greffe :

début

milieu

fin

Lors de l'entretien post-greffe

3) Présentation générale :

Le format est-il adapté ?

OUI NON Je ne sais pas

Remarque (si NON, pourquoi) :

La taille des caractères est-elle adaptée à une bonne lecture ?

Remarque (si NON, pourquoi) :

OUI NON Je ne sais pas

Le semainier à remplir vous paraît-il clair ?

OUI NON Je ne sais pas

Remarque (si NON, pourquoi) :

Pensez-vous qu'il faut ajouter d'autres informations à ce semainier ?

Si OUI, avez-vous une idée :

OUI NON Je ne sais pas

4) Pertinence :

Ce livret vous a-t-il apporté des informations inconnues jusque-là ?

OUI NON Je ne sais pas

Trouvez-vous qu'il manque certaines informations ?

Si oui lesquelles :

OUI NON Je ne sais pas

Trouvez-vous que certaines informations sont inutiles ?

Si oui lesquelles :

OUI NON Je ne sais pas

Evalueriez-vous ce livret comme:

Très utile

utile

peu utile

inutile

Remarque :

Annexe VI : Formulaire de consentement du participant



Représentations des parents vis-à-vis de la thérapeutique médicamenteuse
en post-allogreffe de moelle osseuse pédiatrique

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

N° participant : ...
Je, soussigné(e),
Madame (Nom, prénom) :
Monsieur (Nom, prénom) :
Demeurant à :
Aidant naturel du patient (Nom, prénom) :

Accepte par la présente de participer au protocole de recherche clinique intitulé « Représentations des parents vis-à-vis de la thérapeutique médicamenteuse en post-allogreffe de moelle osseuse pédiatrique » réalisé à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon (IHOP).

Cette étude a pour objectif d'étudier vos représentations ou votre ressenti sur la thérapeutique médicamenteuse (immunosuppresseurs et autres médicaments), prescrite à votre enfant, dans le contexte de sa greffe de moelle osseuse.

L'étude sera menée sous la forme d'un entretien avec vous, proposé par l'équipe soignante qui prend en charge votre enfant.

L'entretien, qui permettra d'aborder avec vous les questions soulevées par les médicaments, sera conduit par un pharmacien de l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP). La durée de l'entretien sera de 15-20 minutes.

Par cette étude nous désirons mieux connaître les facteurs d'adhésion et de non adhésion au traitement médicamenteux post-greffe de moelle osseuse en pédiatrie.

Par cette étude nous désirons aussi évaluer si vous avez des besoins en informations non couverts par ce que nous vous proposons actuellement, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique de votre enfant.

En application de la loi « Informatique et liberté » du 6 janvier 1978, modifiée par la loi n°2044-801 du 6 août 2004, j'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.

J'ai lu et reçu un exemplaire de ce formulaire et j'accepte de participer au protocole.

Participant	Investigateur
Date :	Nom :
Signature :	Date :
	Signature :

Annexe VII : Caractéristiques des participants

Ordre des entretiens	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Age du patient (années)	6	7	13	1,5	7	4	14	0,5	2	5	0,5	2	17	5	10
Sexe du patient	H	F	H	F	H	F	F	F	H	F	F	H	F	F	H
Indication TMO	LAL	granulomatose	DI	LAL	LAM	LAL	drépanocytose	aplasie médullaire	granulomatose	LAL	lymphohistiocytose	LAM	LMC	aplasie médullaire	thalassémie
Origine de la TMO	phéno	géno	géno	USP	USP	phéno	géno	géno	phéno	phéno	phéno	phéno	géno	phéno	phéno
Aidant	mère	mère	mère	mère	mère	mère	mère	père	mère	mère	père+mère	mère	mère	père	mère
Nombre total d'enfant(s) de la fratrie	2	2	2	4	3	1	3	2	1	2	1	1	3	1	3
Pays d'origine	France	Algérie	Cameroun	France	Algérie	Algérie	France	France	France	France	France	France	Algérie	Sénégal	Turquie
Lieu de l'entretien	hdj	hfme	hdj	hdj	hdj	hdj	hfme	hfme	hfme	hdj	hdj	hdj	hdj	hdj	hdj
Durée entretien (min)	13	39	18	27	13	8	10	11	10	7	12	13	25	8	8
Présence du patient	non	oui	non	oui	non	oui	non	non	oui	oui	non	non	non	non	non
Délai depuis TMO (j)	78	180	96	57	69	75	177	105	144	138	57	80	66	78	82
Délai depuis sortie d'hospitalisation (j)	48	133	66	8	17	38	151	50	112	30	47	20	9	28	47
Nombre de médicaments lors sortie	12	10	10	11	10	8	7	6	6	10	8	13	5	7	4

Abréviations : DI : Déficit immunitaire ; F : femme ; géno : génoidentique ; H : homme ; hdj : hopital de jour ; hfme : hopital femme mère enfant ; j : jours ; LAL : leucémie aigue lymphoblastique ; LAM : leucémie aigue myéloïde ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; min : minutes ; phéno : phénoïdentique ; TMO : Transplantation de moelle osseuse.

Annexe VIII: Revue de la littérature soumise en mai 2016 - Pediatric Transplantation

Medication adherence in pediatric transplantation: a review

Delphine Hoegy^{1,2}, Nathalie Bleyzac^{1,3}, Audrey Janoly-Dumenil^{2,4}

1- Institute of Pediatric Hematology and Oncology and Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

2- P2S, EA 4129, Lyon I & III University, Lyon, France

3- EMR 3738, PK/PD modeling in oncology, Lyon-Sud University, Lyon, France

4- Pharmacy department, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, France

Corresponding author- Audrey Janoly-Dumenil, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon 5 place Arsonval, 69003 Lyon France. audrey.janoly-dumenil@chu-lyon.fr, tel +334.72.11.91.82, fax +334.72.11.78.76.

Author contributions-

Delphine Hoegy: Data collection, Data analysis, Article writing

Nathalie Bleyzac: Critical revision of the article, Approval of the article

Audrey Janoly-Dumenil: Concept/design, Data analysis/interpretation, Critical revision of the article

Abstract:

It is fully established that poor adherence to post-transplantation immunosuppressive therapy (IS) can affect transplant outcome in both adult and pediatric population. This systematic review focused on pediatrics and searched for publications including a measurement of post-transplantation medication adherence. Thirty-two articles were found, including all types of organ transplantation. Forty one percent (n=13) focused on kidney transplantation, 31% (n=10) on liver transplantation and only 1 publication on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The adherence range is wide, from 22 to 97%. This could be explained by the use of various methods of assessment. Despite the heterogeneity of the studies, this review underlines that medication adherence is not optimal. So it seems imperative to propose specific interventions to enhance it. That should be an area of work in medication adherence in both pediatric HSCT and solid organ transplantation.

Key words: Medication compliance; Child; Transplantation

Introduction

Adherence is defined “as the extent to which a person’s behavior [...] corresponds with agreed recommendations from a health care provider” (1). Medication adherence is a major concern in public health: in adults suffering from chronic diseases it averages only 50%, compromising the therapeutic approach (1). About immunosuppressive therapy post-transplantation in adults, medication adherence averages 48% in renal transplantation (2) and 75-80% in heart transplantation (3). It is fully established that immunosuppressive therapy is essential after both solid organ transplantation (SOT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (4; 5; 6). Indeed, poor adherence to immunosuppressive therapy can affect transplant outcomes. For example, after renal pediatric transplantation, the risk of acute rejection proved by biopsy is doubled; the risk of hospitalization is 1.6 more and the risk of loss of organ is 1.8 more important in patients with poor adherence (7).

To our knowledge, no systematic reviews on medication adherence in pediatric transplantation (SOT and HSCT) have been published at this time. The aim of this study was to perform a review of the literature focusing on medication adherence after all type of pediatric transplantation.

Patients and Methods

The database Medline was browsed for relevant articles published between Jan. 1, 1999 and Jan. 1, 2015 using the following search strategy: (patient compliance [Mesh] OR medication compliance) AND (pediatr* OR child) AND (transplan*). The inclusion criteria were: articles in English language, focusing on pediatric transplant patients (age <21 yr), and containing quantitative data on medication adherence. Papers describing adherence to other parts of medical care, as dietetic or clinical visits, were excluded. Reviews and meta-analysis were excluded, but they were checked for additional references. Case reports, editorial letters, authors letters, syllabus were also excluded.

To be selected, article titles had to contain a notion of medication adherence or compliance after transplantation in the pediatric population. Then, summaries were selected if they investigated adherence. A second reviewer checked the summaries for accuracy. Articles were finally included in the study if they quantified medication adherence. All types of methods of adherence assessment were

accepted. Further classifications were made by organs, patient's age, post-transplantation delay, nature of medications, and methods used to assess medication adherence.

Results

The first search strategy found 238 publications. Seventy-six titles were selected and among them 46 summaries: Twenty-one studies did not investigate adherence, 1 was not written in English, 4 were cases reports, 2 syllabus, 1 author letter and 1 editorial.

After reading the 46 full text articles, 30 studies were selected: 12 studies did not quantify adherence, 3 studies dealt with adults and children without separation in subgroups, and 1 study did not deal with medication adherence.

Among the 49 reviews and meta-analysis not selected, 4 reviews (8; 9; 10; 11), and one meta-analysis (12) focused on measurement of medication adherence in pediatric transplantation. The references of two reviews (9; 10) yielded 2 additional articles (respectively 13; 14). Those publications were not selected by our initial strategy because the Mesh words did not correspond.

Finally, 32 publications were selected. The strategy of article selection is presented in Figure 1.

Results regarding the type of transplanted organs

The results are presented in tables: thirteen studies concerned kidney transplantation [table 1], 10 liver transplantation [table 2], 1 heart transplantation [table 3], 1 hematopoietic stem cell transplantation [table 4], and 7 studies included different types of organs [table 5].

The range of medication adherence is wide among the studies: After kidney transplantation, medication adherence was from 22% (22) to 97% (24), and after liver transplantation from 27% (34) to 94% (35). One study compared medication adherence in different organ transplantations, and found similar results for kidney (28%), liver (25%), and heart (29%) (40).

Results regarding participants & post-transplantation delay

The number of participants was from 6 to 2030 participants. Two studies included 10 patients or less, 7 studies included 10 to 30 patients, 15 included 30 to 100 patients and 8 studies included more than 100 patients.

The studies covered participants from 0.5 to 24.9 years old. One study did not mention the age of the pediatric participants, 17 studies focused on adolescents (>11 years old), 2 on children (<11 years old) and 12 on both children and adolescents. The children' studies focused about multiple organ transplantation (liver and kidney) (43) and heart transplantation (36). The medication adherence was various in children (30-91%), and also in adolescents (22-97%). One article discriminated the two populations: the medication adherence was poorer in the adolescents (65%) compared to children (81%) (15).

Medication adherence was evaluated at different times after transplantation, from 26.8 days after bone marrow transplantation (37) to 8.8 years after heart and heart-lungs transplantation (38). This information was not always available.

Results regarding medications

All the studies concerned medication adherence to immunosuppressive therapy (IS). Only 3 studies measured also adherence to other medications. Two studies measured adherence to antibiophylaxis (AB) (cotrimoxazole in both studies) but without discriminating it from the IS adherence. The last study compared adherence to IS and to other medications without giving their nature: it was poorer for IS (60%) than for other medications (80%) (43).

About IS, 20 studies measured medication adherence to cyclosporine (CsA), 25 to tacrolimus (Tac), and 7 to other IS (sirolimus, azathioprine, mycophenolate mofetil). Six studies did not precise the IS. The range of medication adherence was from 62% (20) to 96 % (44). More often (20 studies) both CsA and Tac have been studied, and the medication adherence was wide, ranging from 30% (34) to 94% (35). None of the studies discriminated the medication adherence according to the nature of the medication. By the methodology of the standard deviation (SD), it is possible to stand out a subgroup of "Tacrolimus adherence". SD calculates the degree of variation among medication or metabolite levels obtained for each patient in plasma, serum or blood. Often used in IS adherence, it is correlated to an increased risk

of late rejection after liver transplantation ($p=0.012$) (45). The linear correlation of the dose and level (40) enabled tacrolimus adherence to be studied by this method. In our review, SD is used in 8 studies: 3 did not mention percentage of adherence, 2 studies combined it with other methods without discrimination. So only 4 studies could be used for this tacrolimus adherence subgroup: the range of medication adherence was wide (30-90%) (26 ; 32 ; 34 ; 43).

Results regarding methods

The 32 selected studies used much different methods measuring medication adherence. The results are presented in table 6. In our selection, 3 studies mention method with no further details: retrospective chart review (RCR).

Objective methods

In our review, six studies used a specific medication device recording date and timing of each use: medication event monitoring system (MEMS). The range of medication adherence in those studies is from 69% (39) to 79% (24). Another “objective” method is the medication possession ratio (MPR) which compares durations of dispensed medication to prescribed medication: the range is from 56% (18) to 92% (21). Three articles measured the biological markers (BM) to assess the medication adherence (for example AST/ALT for the liver transplantation) in combination with other methods.

Twenty studies assessed medication adherence by drug assays, which consists in measuring the medication or metabolite level in plasma, serum or blood, regarding timing of administration or the intra-individual variability of those levels: standard deviation (SD). On the 2 studies using both SD and levels, 1 discriminated it: adherence by SD (30%) is comparable to adherence by levels (27%) (34).

Subjective methods

“Subjective methods” has been used in 20 studies. Three studies used the praticien’s and/or the nurse’s opinion. One of those studies discriminated the two adherence providers: the medication adherence from the nurse’s opinion was poorer (52%) than from the praticien’s opinion (61%) (29).

Fifteen studies used questionnaire and interviews: the medication adherence show similar results (60-98%), excepting one study (26%) which used BAASIS questionnaire (22). On those studies, 5 articles used the medication adherence measure questionnaire (MAM) which is a specific pediatric tool: it evaluates the number of missed doses during the last 7 days according to the number of prescribed

doses. On those 15 studies, only three investigated the “late administration” of IS and 2 studies used the BAASIS questionnaire (basel adherence assessment scale for immunosuppressive medication) which evaluate not only the «taking» (missed doses) but also the «timing» (2h before or after), «dosing» (reduction), and 2 missed consecutive doses during the last 4 weeks. The “timing” adherence was poorer than the “taking” adherence in those studies (58 versus 88%, and 89 versus 96%) (41; 44) but better in another study (76 versus 62%) (20). One article of our selection asked about “drug holiday” (17).

In pediatric population, the interviewed person can be patients or their caregivers: 3 studies focused on patients, 2 on caregivers, 4 on both patients and caregivers, and 6 articles did not mention who has been interviewed. The reports of patients and caregivers were comparable (22; 29; 41).

Combining methods

Seventeen of the 32 selected studies measured medication adherence by combining several methods, 5 used several methods without combining it and 9 combined methods. The last study compared it: “combined method” obtained poorer medication adherence (60%) than “single method” via drug assay (80%) (16). Among the 20 studies using drug assay methods, 9 combined it and among the 15 studies using questionnaire/interview, 6 combined it. On the 9 “combined studies”, only 3 discriminated the measures of medication adherence by different methods. Medication adherence by drug assays is higher than by “subjective methods” as patient’s and praticien’s opinion (22; 43). After liver transplantation, the range of medication adherence was large but poorer by “single method” (27-71%) than by “combined method” (83-94%); it is not the case for kidney transplantation.

Only 2 drug assay studies obtained medication adherence higher than 80 % (82 & 90%) (38; 43) and 5 studies using questionnaire/interview obtained a medication adherence higher than 80% (13; 41) and 3 higher than 90% (24; 39; 44). Six of those 9 “combined method” studies obtain medication adherence higher than 80% and on those 2 higher than 90% (19; 35). The studies obtaining a medication adherence lower than 80% (22, 27% & 30%) combined objective and subjective methods (43; 40; 22).

Discussion

A total of 32 articles studied the medication adherence after all type of transplantation for the last 15 years in the pediatric population. Few or no studies were available for some organs, correlated with the number of transplantations per year for SOT, as heart and heart-lung transplantations. But only one study was available for HSCT, despite numerous transplantations performed per year. So medication adherence post-HSCT needs to be studied. Especially because medication adherence before HSCT is suboptimal: 20% of pediatric patients suffering from acute lymphoblastic leukemia were non-adherers to their essential 6-mercaptopurine treatment of maintenance therapy (46); a review targeting sickle cell disease showed a medication adherence to antibioprophylaxis, iron chelation, or hydroxyurea from 16% to 89% (47).

IS are studied in all of the 32 selected articles, proving the importance of this concern in post-transplantation period. Only few articles studied adherence to antibiotics, despite the need of an efficient prevention of infections after both SOT and HSCT. Nevertheless, it has been shown in adults that adherence measured by MEMS for a medication allowed the estimation of the co-medications adherence too (48). But this hypothesis seems difficult to extrapolate to the pediatric population, because of the different medication flavor for example. Furthermore, two-third of our selected articles studied both CsA and Tac without discriminating subgroups and so none conclusion on the IS nature's impact could be done.

The medication adherence measurement ranged from 22% to 97%. This important gap between the studies could be explained by the heterogeneity of the measurements methods. However, no "gold standard" method exists because no single method is optimal and each has their advantages and drawbacks (1; 49). For example, drug assays provided information on short-term adherence and could not detect the patients who took their medications only before clinical visits whereas MEMS is a longitudinal method and takes into account "drug holiday". Nevertheless, MEMS interfered with patient's daily life and caused anxiety (50). The intra- and inter-individual pharmacokinetic variability limited also the data interpretation for drug assays: especially when concentration levels were considered without calculating standard deviation (51). A way to improve data reliability was to combine methods of measures. An approach that combines subjective and objective methods of medication adherence

measurement seemed to be the best choice (1; 40). But methods combination was not the state-of-art so far, as only 7 studies of our review used it. Moreover, the medication adherence was not comparable because the population and design of those 7 studies were not the same.

As discriminating subgroups of medication, subgroups of age and post-transplantation delay are essential quality criteria for medication adherence studies. Few or no studies gave this crucial information. Only 2 studies focused on children, so it was not possible to conclude about the impact of the age. Nevertheless, a meta-analysis including 61 studies asserted that non-adherence to IS was over twice as high in adolescents than in younger population (12). In the same way, considering studies separately, our review could not conclude on the impact of post-transplantation delay. Even if some studies suggest it (31), only a meta-analysis could prove that adherence decline over time (12).

The interpretation of collected data was also difficult because the threshold defining adherence was different between the studies or was not specified. For example, in kidney transplantation 79% of patients took more than 80% of the prescribed IS, whereas this percentage decreased to 62% when a 90%-adherence is considered (20). How many doses the patient had to take to be considered as adherent? Arbitrarily, 80% of taken medications was the threshold discriminating adherent and non-adherent patients (1). But the threshold should be correlated to the particularity of the treatment and its clinical outcomes. Comparing adherent and non-adherent patients proved the impact of adherence on the graft survival by time in pediatric transplantation population ($p = 0.017$) (21) and the impact of non-adherence on mortality after pediatric heart transplantation ($p = 0.009$) (52). In regards of it, we can consider that a threshold of 80% is not enough for pediatric post-transplantation IS, even though this percentage is not reached in the majority of our selected studies: only 3 obtained a medication adherence better than 95%, 8 studies better than 90% and 15 better than 80%.

Measuring adherence in pediatric population is complex for different reasons. Some drawbacks of the methods commonly used in adults may raise in pediatrics. MEMS could not be feasible for all patients, because most children took drinkable forms, and the invasiveness of methods based on drug assays may be a limiting factor too to set up a study of medication adherence in children (53).

To try to simplify measures of medication adherence, some specific tools have been developed for pediatrics, as the MAM questionnaire which includes dietetic, clinical and medication adherence and could be applied to patients and/or caregivers. Moreover, this method has been cross-validated to the

MEMS (54). This tool is rarely used, with 5 publications in our review. The design and population was comparable for 4 of those studies and so comparable medication adherence as well. The MAM tool is a way to increase reproducibility of the measurement but the study design needs to be more homogeneous to allow comparison.

It is also important to note that subjective measurement methods were not only measuring patient medication adherence but also parents or caregivers. In our findings, the medication adherence data was comparable in adolescents and their caregivers (22; 29; 41). In fact, most of the time, the caregivers are largely responsible for purchasing and administering medications to their children, and even adolescents. Indeed, medication adherence in pediatric population is dependent to the capacity of the parent to cooperate, collaborate and elaborate a partnership with the health professional (1). Achieving full adherence in pediatric population requires the child's cooperation but a devoted, persistent, and adherent parent as well (49).-

The limitation of this review was the 15 years' restriction period. Most of studies lacked of discriminated information regarding the subgroups.

Conclusion

Medication adherence post transplantation in pediatric population has been studied, with 32 publications during a 15-year period of systematic review. Many data were missing to discriminate the populations of children and adolescents and to know if the nature of the medication or/and post-transplantation delay has an impact on the medication adherence. There is a large range of medication adherence in pediatric population, all type of transplantations considered. That can be explained because combining methods is not yet the state-of-the-art methodology and because the population and design of the studies are various. The threshold discriminating adherence and non-adherence also depends on the studies, making difficult any comparison.

There is an evident lack of study in some transplant recipients, particularly in HSCT. The medication adherence which is comparable for all type of organs is not sufficient and needs to be improved. To reach this objective, it is essential to know the factors influencing the adherence behavior of patients and the specific caregivers which are the parents, even for adolescents. In the specific and complex context

of pediatric medication adherence, exploring the representations of patients and their caregivers provides information on facilitators and barriers of medication adherence as well as the requirements to propose efficient interventions to both patients and their caregivers.

References

1. SABATE E, 2003. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization.
2. CHISHOLM MA, VOLLENWEIDER LJ, MULLOY LL, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation* 2000; 70: 1240-1244.
3. DEW M.A, ROTH L.H, THOMPSON M.E, et al. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 631-645.
4. NEU AM. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 62-69.
5. KERKAR N, EMRE S. Issues unique to pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 323-335.
6. LOCATELLI F, ZECCA M, RONDELLI R, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 2000; 95: 1572-1579.
7. CONNELLY J, PILCH N, OLIVER M, et al. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 1-8.
8. GRIFFIN KJ, ELKIN TD. Non-adherence in pediatric transplantation: a review of the existing literature. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 246-249.
9. DOBBELS F, VAN DAMME-LOMBAERT R, VANHAECKE J, et al. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 381-390.
10. DOBBELS F, RUPPAR T, DE GEEST S, et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 603-613.

11. FREDERICKS EM, DORE-STITES D. Adherence to immunosuppressants: how can it be improved in adolescent organ transplant recipients? *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 614-620.
12. DEW MA, DABBS AD, MYASKOVSKY L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 736-746.
13. PENKOWER L, DEW MA, ELLIS D, et al. Psychological distress and adherence to the medical regimen among adolescent renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 1418–1425.
14. WU ZX, YANG SL, WU WZ, et al. The long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-centre experience in China. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 215–218.
15. SHAW RJ, PALMER L, BLASEY C, et al. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 489-493.
16. GERSON AC, FURTH SL, NEU AM, et al. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 543-550.
17. FEINSTEIN S, KEICH R, BECKER-COHEN R, et al. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005; 115: 969-973.
18. TAKEMOTO SK, PINSKY BW, SCHNITZLER MA, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2704-2711.
19. DELUCCHI A, GUTIERREZ H, ARRELLANO P, et al. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc* 2008; 40: 3241-3243.

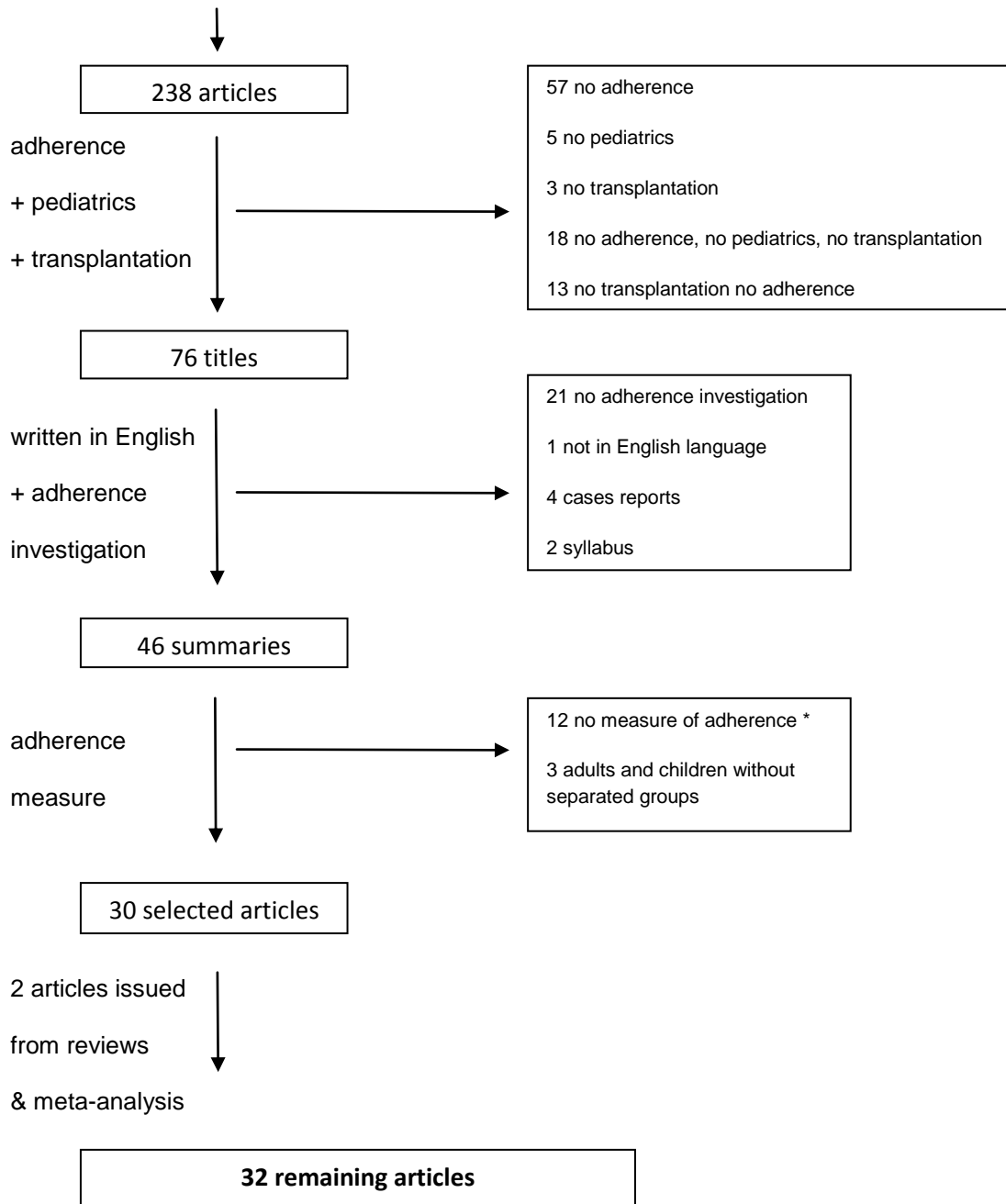
20. ZELIKOVSKY N, SCHAST AP, PALMER J, et al. Perceived barriers to adherence among adolescent renal transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 300-308.
21. CHISHOLM-BURNS MA, SPIVEY CA, REHFELD R, et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 2497-2504.
22. DOBBELS F, DECORTE A, ROSKAMS A, et al. Health-related quality of life, treatment adherence, symptom experience and depression in adolescent renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 216-223.
23. INGERSKI L, PERRAZO L, GOEBEL J, et al. Family strategies for achieving medication adherence in pediatric kidney transplantation. *Nurs Res* 2011; 60: 190-196.
24. PAI AL, RAUSCH J, TACKETT A, et al. System for integrated adherence monitoring: real-time non-adherence risk assessment in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 329-334.
25. AKCHURIN OM, MELAMED ML, HASHIM BL, et al. Medication adherence in the transition of adolescent kidney transplant recipients to the adult care. *Pediatr Transplant* 2014; 18: 538-548.
26. SHEMESH E, LURIE S, STUBER ML, et al. A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics* 2000; 105: E29.
27. FALKENSTEIN K, FLYNN L, KIRKPATRICK B, et al. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant* 2004; 8: 233-236.
28. RUMBO C, SHNEIDER BL, EMRE SH. Utility of azathioprine metabolite measurements in post-transplant recurrent autoimmune and immune-mediated hepatitis. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 571-575.
29. SHEMESH E, SHNEIDER BL, SAVITZKY JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics* 2004; 113: 825-832.
30. BERQUIST RK, BERQUIST WE, ESQUIVEL CO, et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 304-310.

31. BERQUIST RK, BERQUIST WE, ESQUIVEL CO, et al. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 194-200.
32. FREDERICKS EM, MAGEE JC, OPIPARI-ARRIGAN L, et al. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 289-299.
33. STUBER ML, SHEMESH E, SEACORD D, et al. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 284-288.
34. FREDERICKS EM. Adherence to immunosuppressants: how can it be improved in adolescent organ transplant recipients? *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 614-620.
35. MASUDA Y, MITA A, OHNO Y, et al. Noncompliance with medications in pediatric patients after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4191-1492.
36. OLIVA M, SINGH TP, GAUVREAU K, et al. Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the U.S.A. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 881-888.
37. MCGRADY ME, WILLIAMS SN, DAVIES SM, et al. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 140-144.
38. WRAY J, WATERS S, RADLEY-SMITH R, et al. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 694-700.
39. MAIKRANZ JM, STEELE RG, DREYER ML, et al. The relationship of hope and illness-related uncertainty to emotional adjustment and adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 571-581.
40. SIMONS LE, MCCORMICK ML, MEE LL, et al. Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 338-347.

41. SIMONS LE, MCCORMICK ML, DEVINE K, et al. Medication barriers predict adolescent transplant recipients' adherence and clinical outcomes at 18-month follow-up. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 1038-1048.
42. WU YP, AYLWARD BS, STEELE RG. Associations between internalizing symptoms and trajectories of medication adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 1016-1027.
43. CLAES A, DECORTE A, LEVTCHENKO E, et al. Facilitators and barriers of medication adherence in pediatric liver and kidney transplant recipients: a mixed-methods study. *Prog Transplant* 2014; 24: 311-321.
44. MCCORMICK KING ML, MEE LL, GUTIÉRREZ-COLINA AM, et al. Emotional functioning, barriers, and medication adherence in pediatric transplant recipients. *J Pediatr Psychol* 2014; 39: 283-293.
45. VENKAT VL, NICK TG, WANG Y, et al. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 67-72.
46. BHATIA S, LANDIER W, HAGEMAN L, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014; 124: 2345-2353.
47. WALSH KE, CUTRONA SL, KAVANAGH PL, et al. Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 1175-1183.
48. RUSSELL CL, CONN VS, ASHBAUGH C, et al. Intrasubject medication adherence patterns. *Clin Nurs Res* 2007; 16: 153–163.
49. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
50. SHELLMER DA, ZELIKOVSKY N. The challenges of using medication event monitoring technology with pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 422-428.
51. CAKALOGLU Y, TREDGER JM, DEVLIN J, et al. Importance of cytochrome P-450III_A activity in determining dosage and blood levels of FK 506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Hepatology* 1994; 20: 309-316.

52. CHARTRAND C, SERVANDO ES, CHARTRAND S. Risk factors for acute rejection after pediatric heart transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1732-1734.
53. MÜLLER AD, JASPAN HB, MYER L, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav* 2011; 15: 422-431.
54. ZELIKOVSKY N, SCHAST AP. Eliciting accuracy reports of adherence in a clinical interview: Development of the Medical Adherence Measure. *Pediatr Nurs* 2008; 34: 141–146.

(patient compliance [Mesh] OR medication compliance) AND (pediatr* OR child) AND (transplan*)



* 2 preliminary studies (no results); 2 interventional comparatives with SD (and biological markers); 2 comparatives (responsibility transition) with SD and biological markers; 2 comparatives (sociodemography) with blood tests, counting, praticien-report, questionnaire; 1 about point of view of MEMS' users; 1 about causes of rejection/loss of graft/mortality; 1 comparative (consequences) on SD and CV; 1 about factors of determining adherence.

Fig. 1: Selection of articles

Table 1: Adherence in Kidney transplantation

Ado: adolescents. Aza: Azathioprin. BAASIS: Basel Adherence Assessment Scale for Immunosuppressive medication. CsA: Cyclosporin. IS: Immunosuppressant. m: month. MACS: Multidimensional Adherence Classification System. MAM: Medication Adherence Measure. MEMS: Medication Event Monitoring System. MMF: Mycophenolate Mofetil. MPR: Medication Possession Ratio. ND: Not Documented. Pred: Prednisone. SD: Standard Deviation. SrL: Sirolimus. Tac: Tacrolimus. Yr: year.

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Penkower L et al, 2003 (13)	USA Prospective, longitudinal	n=22. Age 13-18 yr (mean 16)	Tac, CsA	0.3-11.4 yr (4.3yr)	Interview	≤ 3 missed doses/month (patient)	87%
Shaw RJ et al, 2003 (15)	USA Retrospective	n=112. 48 child/64 adolescents Age 9-22 yr (mean 15)	Tac, CsA	ND	Drug assay	Levels: Tac > 2 ng/mL, CsA > 50 ng/mL	68% Child: 81% Ado: 65%
Gerson AC et al, 2004 (16)	USA Prospective, comparative (methods)	n ₁ =7 n ₂ = 6. Age 2-21 yr (mean 11)	Tac, CsA	1-108 m (2m)	Gp 1: combined: MEMS, drug assay (with gradual praticien's opinion) Gp 2: assay (with gradual praticien's opinion)	/ Levels: Tac 4–12, CsA 100–250 ng/mL	Gp 1: 60% Gp 2: 80%

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Feinstein S et al, 2005 (17)	ISRAEL Retrospective	n=79. Age >12 yr	Tac, CsA	ND	Combined : drug assay, Questionnaire	Levels: Tac> 2, CsA> 20ng/mL ≤1 missed, frequency, « drug holiday »	84%
Takemoto SK et al, 2007 (18)	USA Retrospective	n=91. Age <18 yr	Tac, CsA	ND	MPR	High >98% (poor <69%, low 69-81%, medium 81-98%)	56%
Delucchi A et al, 2008 (19)	CHILI Prospective	n=150. Age 10-22 yr (mean 17)	IS	7,5-11 yr (5.8 yr)	Combined: BM, drug assay; If suspected: questionnaire	High creatininemia, low drug levels; Questionnaire : 7 questions (10 patients/5 caregivers)	90%
Wu ZX et al, 2008 (14)	CHINA Retrospective	n=27. Age 13-16 yr (mean 14)	Tac, CsA, Aza, pred, MMF	5.9-14.7 yr (ND)	Questionnaire	ND	70%
Zelikovsky N et al,	USA Prospective	n=56. Age 11–18 yr	IS	ND	Questionnaire	MAM >90% MAM >80%	62 78%

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
2008 (20)		(mean 14)					
Chisholm- Burns et al, 2009 (21)	USA Prospective	n=877. Age mean 12 yr	Tac, CsA	ND	MPR	Interquartile 4 = adherent Interquartiles 1-3 = non- adherent	92%
Dobbels F et al, 2010 (22)	BELGIUM Prospective	n=23 families: 23 children/22 parents Age 11-18 yr (mean 15)	Tac (14), CsA (7), other IS (2)	1.5-8.13 yr (3.75 yr)	Combined: Questionnaire drug assay Gradual praticien's opinion	BAASIS (patient/caregiver) Levels: Tac >5, CsA>100 ng/mL	22% 26/27% 63% 52%
Ingerski L et al, 2011 (23)	USA Prospective	n=13. Age 14-18 yr (mean 16)	IS	ND (65.5 m)	MEMS	/	74%
Pai AL et al, 2012 (24)	USA Prospective	n=48. (2 non- <i>transplanted patients:</i> <i>nephrotic syndrome</i>) Age 10-25 yr (mean 16)	Tac, SrL	ND (3.88 yr)	MEMS Questionnaire Drug assay	/ MAM (patient) SD (Tac): ND	79 % 97 % SD : 2.17

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Akchurin OM et al, 2014 (25)	USA Retrospective	n=47. Age NR n ₁ =25 «child to adult care transition already done» n ₂ =22 « graft loss before transition»	Tac	ND	Drug assay	<10% level/patient ≥ 2.5 ng/mL (T1=before transition. T2 =after transition)	59% n ₁ =68% n ₂ =32% (T1=T2)

Table 2: Adherence in Liver transplantation

ALT: Alanine Transaminase. AST: Aspartate Transaminase. Aza: Azathioprin. BM: Biological Markers. CsA: Cyclosporin. M: month. ND: Not Documented. RCR: retrospective chart review. SD: Standard Deviation. Tac: Tacrolimus. Yr: year.

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Shemesh E et al, 2000 (26)	USA Retrospective	n=19. Age 9-20 yr (mean 14)	Tac	ND	Combined: praticien's or nurse's opinion, drug assay	ND SD = ND	84%
Falkenstein K et al, 2004 (27)	USA Retrospective	n=234. 28 < 10 yr; 12>10 yr	Tac, CsA	ND	Combined: BM, drug assay	Low AST/ALT, high blood levels	83%
Rumbo C et al, 2004 (28)	USA Retrospective	n=14. Age 12-17 yr	Aza	ND	Drug assay	SD, metabolite < 50pmol/ 8X10 ⁸ erythro	71%
Shemesh E et al, 2004 (29)	USA Prospective	n=81. Age 0.5-21.5 yr (30 >8 yr)	Tac, CsA	ND	Drug assay Questionnaire Nurse's opinion Praticien's opinion	SD = ND Likert-like scale (patient/caregiver)	SD 2.48 70/70% 52% 61%

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Berquist RK et al, 2006 (30)	USA Retrospective	n=97. Age 12-18 yr (mean 15)	Tac, CsA	ND	RCR	NA	62%
Berquist RK et al, 2008 (31)	USA Retrospective	n=111. Age 12-21 yr (mean 15)	Tac, CsA	Non adherent: ND (12.4 yr) Adherent: ND (9.6 yr)	RCR	NA	50%
Fredericks EM et al, 2008 (32)	USA Retrospective	n=38. Age 12-18 yr (mean 15)	Tac	1m -17.2 yr (7.5 yr)	Drug assay	SD <2.5	42%
Stuber ML et al, 2008 (33)	USA Retrospective	n=68. Age <21 yr	Tac	ND in the 2 nd yr	Drug assay	SD ≤ 3	50% SD > 2.5
Fredericks EM, 2010 (34)	USA Retrospective	n=71. Age 11-20 yr (mean 12)	Tac, CsA	1-19 yr (9.4 yr)	Drug assay	SD: Tac<2, CsA <30 Levels: <50% out of interval	30% 27%
Masuda Y	JAPAN	n=108.	Tac, CsA	5-16 yr (8 yr)	Combined: Interview,	AST/ALT = ND	94%

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
et al, 2010 (35)	Retrospective	Age 9-21 yr (mean 18)			if suspected: Drug assay, BM		

Table 3: Adherence in Heart transplantation.

IS: ImmunoSuppressant. ND: Not Documented. RCR: Retrospective Chart Review. Tac: Tacrolimus. Yr: year.

References	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Oliva M et al, 2013 (36)	USA Retrospective	n=2030. Mean age: 6 yr	IS	ND	RCR	/	91%

Table 4: Adherence in Hematopoietic stem cells transplantation.

ACV: Aciclovir. CsA: Cyclosporin. FLC: Fluconazole. m: month. MEMS: Medication Event Monitoring System. ND: Not Documented. SD: Standard Deviation. SXT: cotrimoxazole. Tac: Tacrolimus. VRC: Voriconazole. Yr: year.

References	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Mc Grady ME et al, 2014 (37)	USA Prospective	n=6. Age 12-18 yr (mean 15) Malignant hematology (4), Non-malignant (1), oncology (1)	Tac, CsA, FLC, VRC, ACV, SXT	ND (26.83 days)	Combined: MEMS (3m), Drug assay	SD (Tac) = ND	73%

Table 5: Adherence in Multi-organ studies.

BMQ: Belief about Medication Questionnaire. CsA: Cyclosporin. IS: ImmunoSupressant. MACS: Multidimensional Adherence Classification System. m: month. MAM: medication adherence measure. MEMS: Medication Event Monitoring System. MMF: Mycophenolate Mofetil. ND: Not Documented. Pred: prednisone. SD: Standard Deviation. SrL: sirolimus. SXT: cotrimoxazole. Tac: Tacrolimus. Yr: year.

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
--	------------------	------------	-------------	-------------------------------	---------	---------------------	----------------------

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Wray J et al, 2006 (38)	UK Prospective	n=40. Age 12–25 yr (mean 18) Heart (33), Heart-lungs (7)	Tac, CsA	1.4–14.9 yr (8.8 yr)	Questionnaire: non-intentionnel If intentionnel : Drug assay	BMQ (patient) ND	72% 82%
Maikranz JM et al, 2007 (39)	USA Prospective	n=70. Age 7-18 yr (mean 13) Heart (42), kidney (28)	IS	ND (6 yr)	MEMS (n=28) Questionnaire	/ missed doses past 3 days (caregiver)	69% 97 %
Simons LE et al, 2009 (40)	USA Prospective	n=68 families: 71 patients/78 parents Age 11-21 yr (mean 16) Kidney (47), liver (20), heart (14), lung (1)	Tac, CsA, SrL	ND (4.8 yr)	Combined : Questionnaire, Drug assay	MACS: MAM > 90% SD < 3 (Tac)	27% kidney: 28% liver: 25% heart : 29%
Simons LE et a, 2010 (41)	USA Prospective	n=66 families: 51 patients/62 parents Age 12-22 yr (mean 17.1) Kidney (39), liver (16), heart (10), lungs (1)	Tac, CsA, SrL	ND	Questionnaire Drug assay	MAM >90% (caregiver/patient) Levels (<1): CsA 150-400, SrL 5-10, Tac 4-18 ng/mL or SD>3 µg/L (Tac)	86/88% 57%

References (listed based on publication year)	Setting & Design	Population	Medications	Range delay transplant (mean)	Methods	Threshold adherence	Medication adherence
Wu YP et al, 2010 (42)	USA Prospective	n=55. Age mean 13 yrs Liver (32), kidney (23)	Tac, CsA, MMF, SrL, Pred, SXT	ND (6.2 yr)	MEMS	/	70%
Claes A et al, 2014 (43)	BELGIUM Prospective	n=10. Age 2-11 yr (mean 6) Kidney (5), liver (5)	Tac (9), CsA (1) comedications	(5.5 yr)	Combined: Questionnaire Drug assay Nurse's opinion	BAASIS IS/comedications (caregiver) SD<2 (Tac) Nurse: excellent/medium/low	30% 60/80% 90% 30%
McCormick King ML et al, 2014 (44)	USA Prospective	n=72. Age 12-21 yr (mean 18) kidney (37), liver (27), heart (5), heart & kidney (2), kidney & liver (1)	IS and other	6-18 yr (6.7 yr)	Questionnaire	MAM (patient)	96%

Table 6: Methods used to assess medication adherence.

Methods	Articles concerned	Adherence
Retrospective Chart Review	3	50-91%
Medication event monitoring system	6	69-79%
Medication possession ratio	2	56-92%
Drug assays	20	27-90%
Physician or nurse's opinion	4	30-61%
Questionnaire/interview	15	26-97%
Combined	9	22-94%

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

HOEGY Delphine

Thérapeutique post-allogreffe pédiatrique de moelle osseuse : analyse qualitative des représentations des parents.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 156 p.

RESUME

L'allogreffe pédiatrique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou transplantation de moelle osseuse est suivie par une thérapeutique immunosuppressive constituée essentiellement de ciclosporine. Le respect de cette thérapeutique est primordial pour le pronostic de la greffe et de la pathologie, tout comme l'antibioprophylaxie post-greffe associée aux recommandations d'hygiène. Or, la revue de la littérature révèle des chiffres d'adhésion médicamenteuse post-allogreffe de CSH non-optimaux, allant de 57 à 73%.

L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) est un moyen intéressant pour encourager et pour accompagner les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur prise en charge, comme l'attitude d'adhésion médicamenteuse. Comprendre celle-ci et pouvoir l'appréhender permet d'intégrer le rapport qu'a le patient à sa prise en charge et à son traitement médicamenteux. Ainsi, l'exploration des représentations ou conceptions des patients de leur santé, maladie et thérapeutique est le prérequis à toute action d'éducation. Or, en pédiatrie, la place de l'aidant c'est-à-dire du parent est centrale dans la prise en charge et dans l'attitude d'adhésion médicamenteuse.

Notre travail expérimental a consisté en l'exploration des représentations de la thérapeutique en post-allogreffe pédiatrique de CSH auprès des parents. La méthode la plus adaptée pour mener à bien cette étude est la recherche qualitative : elle permet de recueillir librement et sans *a priori* l'expression des participants et d'identifier des besoins spécifiques de la population étudiée.

Ainsi, 15 parents ont accepté de réaliser un entretien semi-dirigé. L'analyse du *verbatim* des parents, par approche inductive, a permis une classification en 4 catégories principales : la greffe, la thérapeutique post-greffe, la « famille-fratrie-entourage » et le système de soins. Dans chacune de ces catégories, les représentations des parents ont permis de dégager des facteurs d'adhésion et de non-adhésion médicamenteuse, pour certains non connus jusque-là. De plus, des besoins en information et en éducation sur la thérapeutique ont pu être identifiés. Ils permettront de faire évoluer les supports d'information actuels et les modalités de communication de l'information aux familles.

Ce travail sera utilisé pour l'élaboration de séances éducatives autour des médicaments, intégrées dans un programme complet d'ETP en cours d'élaboration et accompagné par l'unité transversale d'ETP.

MOTS-CLES

Pédiatrie
Post-transplantation
Représentations
Education thérapeutique du patient

JURY

Mme Catherine RIOUFOL, Maître de conférences – Praticien Hospitalier
Mme Audrey JANOLY-DUMENIL, Maître de conférences – Praticien Hospitalier
Mme Nathalie BLEYZAC, Praticien Hospitalier
Mme Kamila KEBAILI, Praticien Hospitalier
Mr Benoît ALLENET, Professeur des universités- Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

31 mai 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

54 bis, rue Feuillat – 69003 LYON