

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2005

THESE n° 55

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2005

par

Mlle SAVIDAN Emmanuelle
Née le 18 août 1982
A Marseille (Bouches du Rhône)

**ETUDE COÛT EFFICACITÉ DE L'ADAPTATION
BAYÉSIENNE DES POSOLOGIES DE CICLOSPORINE EN
TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE PÉDIATRIQUE**

JURY

M. le Professeur F. Locher
M. le Professeur G. Aulagner
Mlle le Docteur N. Bleyzac
Mlle le Docteur C. Galambrun
M. le Docteur H.M. Späth

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Pr. Domitien DEBOUZIE
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Pr. Robert GARRONE
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. le Pr. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Pr. Guy ANNAT
Secrétaire Général	M. Jean-Pascal BONHOTAL

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon RTH Laennec	Directeur : M. le Pr. Denis VITAL-DURAND
UFR de Médecine Lyon Grange Blanche	Directeur : M. le Pr. Xavier MARTIN
UFR de Médecine Lyon Nord	Directeur : M. le Pr. François MAUGUIERE
UFR de Médecine Lyon Sud	Directeur : M. le Pr. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Pr. François LOCHER
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Olivier ROBIN
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. le Pr. Lionel COLLET
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Pr. Pierre FARGE

SCIENCES

UFR de Biologie	Directeur : M. le Pr. Hubert PINON
UFR de Chimie et Biochimie	Directeur : M. le Pr. Jean-Pierre SCHARFF
UFR de Mathématiques	Directeur : M. le Pr. Marc CHAMARIE
UFR de Physique	Directeur : M. le Pr. Jean-Louis VIALLE
UFR Sciences de la Terre	Directeur : M. le Pr. Pierre HANTZPERGUE
Observatoire de Lyon	Directeur : M. le Pr. Roland BACON

SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR de Génie Electrique et des Procédés	Directeur : M. le Pr. André BRIGUET
UFR d'Informatique	Directeur : M. le Pr. Marcel EGEA
UFR de Mécanique	Directeur : M. le Pr. Hamda BEN HADID
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. le Pr. Raphaël MASSARELLI
Institut des Sciences et Techniques de l'Ingenieur de Lyon (ISTIL)	Directeur : M. le Pr. Joseph LIETO
I.U.T. A	Directeur : M. Christian COULET
I.U.T. B	Directeur : M. le Pr. Gilbert MAREST
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. le Pr. Daniel SERANT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Directeurs Adjointes : Madame B. ASTIER (MCU) – Madame J. BARDON (MCU)

Directeur Administratif : Madame D. GARDETTE

LISTE DES SOUS COMPOSANTES DE L'ISPB DEPARTEMENTS ET LABORATOIRES

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE BIOCHIMIE STRUCTURALE ET METABOLIQUE**
Monsieur Michel BOUCHERAT (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Bernard CLAUSTRE (MCU)
Madame Caroline LALLE (MCU)
Monsieur Bruno MATHIAN (MCU - HDR)
Madame Chantal PERRIER (MCU)
Monsieur Henri PERRIER (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MICROBIOLOGIE, MYCOLOGIE**
 - **LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Pierre PERNIN (Pr)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
 - **LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Brigitte DURAND (MCU)
Madame Léa PAYEN (ATER)
 - **LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (Pr)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
 - **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE MICROBIOLOGIE**
Monsieur Jean FRENEY (Pr)
Madame Janine ANDRE (MCU - HDR)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Madame Florence MORFIN (MCU)
 - **LABORATOIRE DE MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES :**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Arnaud CARLOTTI (MCU - HDR - en délégation)
Monsieur Frédéric LAURENT (MCU)
Madame Monique PORTE (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE BIOPHYSIQUE**
Monsieur René BADOR (Pr)
Monsieur Richard COHEN (MCU - HDR)
Monsieur Henri DECHAUD (MCU - HDR)
Monsieur Gérard GALY (MCU - HDR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur Gérard VILLE (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE BOTANIQUE, PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE**
 - **LABORATOIRE DE BOTANIQUE ET HOMEOPATHIE**
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)
Madame Arlette PROLIAC (MCU - HDR)
Monsieur Joël REYNAUD (MCU - HDR)
 - **LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE**
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)
Madame Annie CHABOUD (MCU - HDR)
Monsieur David GUILLET (MCU)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE DE LA FORMATION COMMUNE DE BASE DES ETUDES DE PHARMACIE**
 - **LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Monsieur Daniel DERUAZ (MCU - HDR)
Monsieur Jérôme GUITTON (MCU - HDR)
Monsieur Bruno RIBON (MCU - HDR)
Monsieur Luc ZIMMER (MCU - HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

 - **LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET MODELISATION MOLECULAIRE**
Madame Monique DOMARD (Pr)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU)

- **LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Sylvie RADIX (MCU)
Madame Christelle MARMINON (ATER)

- **LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Madame Joëlle PARIS (Pr)
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Monsieur Thierry LOMBERGET (ATER)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**
 - **LABORATOIRE DE PSYCHOPHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE**
Madame Geneviève CHAMBA (Pr)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - **LABORATOIRE PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**
Monsieur Jacques LEGHEAND (MCU - HDR)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Madame Gisèle SOGNO-BAUGUIL (Pr PAST)
Monsieur Olivier CATALA (MCU PAST)

 - **LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE ET NEUROCHIMIE**
Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE DE GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAINE**
Monsieur Antoon VANDENBERGHE (Pr)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
- **LABORATOIRE D'INFORMATIQUE APPLIQUEE AUX SYSTEMES FINALISES**
Monsieur Christian PAULTRE (Pr)
Monsieur André FAURE (MCU - HDR)
Madame Chantal NEMOZ (MCU - HDR)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE**
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Anick ROBIN (MCU - HDR)
- **DEPARTEMENT DE PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Marie-Elisabeth SARCIRON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)
- **DEPARTEMENT DE PHARMACIE CLINIQUE, DE PHARMACOCINETIQUE ET D'EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (Pr)
Madame Magali BOLON (MCU)
Monsieur Michel TOD (PAST)
- **LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE INDUSTRIELLE**
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - HDR)
Madame Isabelle DIAZ DEL CONSUELO (ATER)
- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOTECHNIE ET COSMETOLOGIE**
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU)
Madame Stéphanie BRIANCON (MCU - HDR)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)
Monsieur Joachim ALLOUCHE (ATER)
Madame Sandrine BOURGEOIS (ATER)
- **DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**
Monsieur Jean SASSARD (Pr)
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)
Madame Nicole BERNARD (MCU - HDR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)
- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Hélène HERILIER-JOUVAL (MCU - HDR)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE ET HYGIENE INDUSTRIELLE**
Monsieur Paul CHAMBON (Pr)
Madame Renée CHAMBON (MCU - HDR)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **DEPARTEMENT PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE, INFORMATION ET PRODUITS DE SANTE**
 - **DROIT DE LA SANTE**
Monsieur François LOCHER (Pr)
 - **ECONOMIE DE LA SANTE**
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
 - **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
 - **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (Pr)
Monsieur Dominique TREPO (MCU - HDR)
 - **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)

MCU – HDR : Maître de Conférences des Universités Habilité à Diriger des Recherches

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INDEX DES TABLEAUX	15
INDEX DES FIGURES.....	17
INTRODUCTION.....	19
1 ^{ERE} PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	22
I. La greffe de moelle osseuse allogénique.....	23
1. Définition.....	23
2. Indications.....	23
2.1 Hémopathies malignes	24
2.2 Syndromes myélodysplasiques	24
2.3 Hémopathies non malignes	26
2.4 Déficits immunitaires.....	26
2.5 Maladies métaboliques	26
3. Différentes origines de cellules souches.....	26
3.1 La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques	26
3.2 La greffe de cellules de sang de cordon	28
3.3 Comparaison entre les différents types de greffe de moelle	28
3.4 Mini-allogreffes	29
4. Aspects immunologiques de la greffe	29
4.1 Antigènes d'histocompatibilité	29
4.2 Choix du donneur	30
4.3 Réaction allogénique de la greffe de moelle osseuse.....	31
5. Complications de la greffe	31
5.1 Maladie veino-occlusive	31
5.2 Réaction du greffon contre l'hôte	32
5.3 Rejet de greffe	32
5.4 Complications infectieuses	33
5.5 Complications à long terme	33
II. La maladie du greffon contre l'hôte.....	34
1. Généralités	34
2. Physiopathologie de la GVH	35
2.1 La GVH aiguë	35
2.2 La GVHD chronique.....	37
3. Causes et facteurs de risque de survenue d'une GVHD.....	38
4. Signes cliniques et classification existante	38
4.1 Signes cliniques.....	38
4.2 Classification.....	41
5. Prévention de la GVH	42
6. Traitement de la GVH	44

6.1	Traitement de la GVH aiguë	44
6.2	Traitement de la GVH chronique	46
7.	L'effet GVL.....	46
III.	La ciclosporine.....	46
1.	Mécanisme d'action	46
2.	Propriétés pharmacocinétiques	48
2.1	Absorption	48
2.2	Distribution.....	48
2.3	Métabolisme	49
2.4	Élimination	49
2.5	Variabilité pharmacocinétique.....	50
3.	Effets indésirables.....	51
3.1	Atteinte rénale.....	52
3.2	Hypertension artérielle.....	52
3.3	Neurotoxicité.....	52
3.4	Dysfonction hépatique	53
3.5	Hypertrichose.....	53
3.6	Microangiopathies thrombotiques	53
3.7	Lymphomes	54
4.	Choix et adaptation des posologies	54
5.	Relation entre l'exposition à la ciclosporine et le risque de GVH aiguë	55
IV.	Adaptations de posologies par la méthode bayésienne.....	56
1.	Intérêt.....	56
2.	Estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels.....	56
2.1	Méthode classique de régression non linéaire.....	56
2.2	Méthode bayésienne	56
3.	Application à l'adaptation posologique.....	58
4.	Adaptation posologique de la ciclosporine.....	58
4.1	Recueil de données et détermination des paramètres pharmacocinétiques du patient.....	59
4.2	Administration, prélèvements et dosage de la ciclosporine	59
4.3	Adaptation de posologie	60

2^{EME} PARTIE : ETUDE COÛT-EFFICACITE DE L'ADAPTATION BAYESIENNE DES POSOLOGIES DE CICLOSPORINE EN TRANSPLANTATION DE MOELLE OSSEUSE PEDIATRIQUE..... 62

I.	Objectifs.....	63
II.	Matériels et méthodes.....	65
1.	Choix de la méthode pharmacoéconomique.....	65
1.1	Les différents types d'évaluation économique	65
1.2	Point de vue de l'analyse.....	67
1.3	Les coûts à prendre en compte	68
2.	Stratégies comparées dans l'étude.....	69
2.1	Stratégie A, de l'hôpital Debrousse.....	69
2.2	Stratégie B, empirique	70
2.3	Autres comparaisons envisageables	71

3.	Analyse économique :	72
3.1	Coût de la mise en œuvre de la stratégie	72
3.2	Evaluation des surcoûts liés à la GVH sévère	73
3.3	Evaluation des coûts engendrés par une rechute	85
4.	Evaluation de l'efficacité des adaptations bayésiennes de posologie de la ciclosporine	85
4.1	Fixation des items intéressants	85
4.2	Matériel et méthodes de recherche de données concernant l'efficacité des stratégies	86
5.	Analyse de sensibilité	89
5.1	Analyse de sensibilité avec le surcoût engendré par la survenue d'une GVH aiguë	90
5.2	Analyse de sensibilité avec l'incidence des GVH sévères	90
III.	Résultats	90
1.	Efficacité des stratégies	90
1.1	Stratégie d'adaptation bayésienne des posologies de ciclosporine (stratégie A)	90
1.2	Stratégie d'adaptation classique des posologies de ciclosporine (stratégie B)	91
2.	Evaluation des surcoûts liés à la GVH sévère	93
2.1	Nombre de patients concernés	93
2.2	Quantification des ressources consommées	93
2.3	Frais de séjour hospitaliers	95
2.4	Surcoût lié aux médicaments	95
2.5	Nutrition parentérale	95
2.6	Examens paracliniques	95
2.7	Produits sanguins stables et labiles	96
2.8	Total des surcoûts liés aux GVH sévères	96
2.9	Coûts évités par le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine	97
3.	Analyse de sensibilité	98
3.1	Variation des ressources consommées par la prise en charge d'une GVH aiguë sévère	98
3.2	Variation du pourcentage de GVH sévères évitées	100
IV.	Discussion	101
1.	Limites de l'étude	101
1.1	Surcoûts liés à la GVH	101
1.2	Efficacité des stratégies sur l'incidence de la GVH sévère	103
2.	Confrontation à la littérature	104
3.	Généralisation possible à d'autres hôpitaux	104
4.	Perspectives	105
	BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES ABREVIATIONS

Acm : Anticorps monoclonal
CGR : Concentré de Globules Rouges
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP : Cellules Souches Périphériques
DICS : Déficit Immunitaire Combiné sévère
ETS : Etablissement de Transfusion Sanguine
FAB : French Americano-British
FO : Fonction Objective
GHM : Groupement Homogène de Malades
GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GVHD ou GVH : Graft Versus Host Disease (la maladie du greffon contre l'hôte)
GVL : Graft Versus Leukemia Effect
HCL : Hospices Civils de Lyon
HLA : Human Leucocyte Antigens
IFN : Interferon
IL : Interleukine
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
LMMJ : Leucémie Myélomonocytaire Juvénile
MVO: Maladie Veino-Occlusive
NFAT: Nuclear Factor of Activated T cells
NK : Natural Killer
PSL : Produits Sanguins Labiles
PSS : Produits Sanguins Stables
PUMA : Prix Unitaire Moyen Annuel
QALY: Quality Adjusted Life Year
SMD: Syndrome Myélodysplasique
TGF: Transforming Growth Factor
TNF: Tumor Necrosis Factor

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Classification FAB des syndromes myélodysplasiques	25
Tableau II : Classification OMS des syndromes myélodysplasiques	25
Tableau III : Différents types de greffes en fonction des donneurs.....	31
Tableau IV : Stades de sévérité de la GVH aiguë	41
Tableau V : Grades de sévérité de la GVHD aiguë	42
Tableau VI : Concentrations sanguines de ciclosporine et grades de GVH aiguë sévère lors de différentes périodes après la greffe.....	55
Tableau VII : Prix des médicaments à l'unité	77
Tableau VIII : Prix des actes en biochimie, hématologie	81
Tableau IX : Prix des actes en bactériologie.....	82
Tableau X : Prix des actes en virologie	83
Tableau XI : Prix des produits sanguins stables et labiles	84
Tableau XII : Efficacité de la stratégie empirique d'adaptation des posologies de ciclosporine.....	92
Tableau XIII : Présentation des résultats.....	94
Tableau XIV : Analyse de sensibilité: variation de la durée d'hospitalisation.....	99
Tableau XV : Analyse de sensibilité: variation du coût des produits sanguins stables et labiles administrés	100
Tableau XVI : Analyse de sensibilité: variation des résultats concernant l'efficacité de la stratégie B.....	101

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie de la GVH aiguë	37
Figure 2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine	47
Figure 3 : Bon de demande d'adaptation de posologie de ciclosporine.....	61
Figure 4 : Répartition des surcoûts engendrés par la survenue d'une GVH aiguë sévère.....	97

INTRODUCTION

Ayant réalisé mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire à la pharmacie de l'hôpital Debrousse (Hospices Civils de Lyon) et dans le service d'immuno-hématologie pédiatrique, j'ai pu observer le suivi des enfants subissant des transplantations de moelle osseuse, et en particulier celui de la ciclosporine. Cette molécule, assez ancienne puisque son action immunosuppressive a été découverte dans les années 1970, est utilisée en prévention et dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease, GVHD ou GVH), maladie qui fait partie des complications les plus redoutées survenant lors de transplantation de moelle osseuse. La pharmacocinétique de la ciclosporine présente une grande variabilité intra- et inter-individuelle, nécessitant un suivi thérapeutique rigoureux. Ce suivi est habituellement réalisé en adaptant les posologies par paliers puis en vérifiant que les concentrations sanguines obtenues sont comprises dans un intervalle de valeurs cibles généralement assez larges. Un délai important est ainsi nécessaire pour obtenir les concentrations sanguines souhaitées, et un certain nombre de prélèvements sanguins sont réalisés itérativement avant de parvenir à déterminer la posologie optimale pour le patient. Pendant ce délai, le patient peut subir une sur- ou sous-exposition à la ciclosporine conduisant à une toxicité inutile ou à une inefficacité de la prévention de la GVH.

De nouveaux outils permettent de déterminer plus rapidement les posologies optimales pour chaque patient : ce sont les techniques d'adaptations bayésiennes de posologies. Ces techniques sont utilisées à l'hôpital Debrousse depuis 1998 environ et présentent également l'avantage de diminuer le nombre de prélèvements nécessaires pour obtenir les posologies de ciclosporine optimales. De plus, couplées à l'utilisation de concentrations sanguines plus spécifiques à chaque type de greffe, elles permettent une meilleure maîtrise de la survenue de GVH sévère. Mais la mise en œuvre de ces techniques nécessite du personnel pharmaceutique qualifié et une organisation chronophage.

L'objectif de cette étude a été de quantifier les résultats cliniques et économiques obtenus lors de la mise en œuvre de la stratégie d'adaptation bayésienne des posologies, et de les comparer à ceux obtenus avec la stratégie classique de suivi thérapeutique de la ciclosporine, afin de déterminer si ce suivi thérapeutique particulier est justifié, c'est-à-dire s'il est coût-efficace.

Nous commencerons par rappeler quelques données bibliographiques concernant la transplantation de moelle osseuse, la ciclosporine, la GVH ainsi que les adaptations bayésiennes de posologies, avant de rapporter les détails de l'étude réalisée.

**1^{ERE} PARTIE : DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES**

I. La greffe de moelle osseuse allogénique

1. Définition

La greffe de moelle osseuse allogénique consiste à remplacer le tissu hématopoïétique anormal d'un patient par des cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues d'un donneur sain.

Elle est utilisée en hématologie et en immunologie pour :

- restaurer un tissu hématopoïétique détruit préalablement par un conditionnement myéloablasif (chimiothérapie et/ou radiothérapie) dans le cadre de traitement d'hémopathies malignes
- restaurer une fonction cellulaire particulière lors de pathologies non malignes telles qu'un déficit immunitaire primitif ou une anomalie constitutionnelle grave de l'hématopoïèse ou d'un système enzymatique

Elle est différente de l'autogreffe dans laquelle on prélève au patient ses propres cellules souches hématopoïétiques pour les lui réinjecter après intensification chimiothérapique, par exemple, dans le cas de lymphome ou de tumeurs solides (c'est à dire lorsque la moelle n'est pas atteinte).

2. Indications

La moelle osseuse est le principal organe hématopoïétique source de cellules sanguines. En cas d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de celle-ci, la greffe permet de substituer cette moelle pathologique par celle du donneur.

La greffe de moelle osseuse est largement reconnue dans le traitement de certaines affections, malignes ou non, du système hématopoïétique. En pédiatrie, prenons l'exemple de l'hôpital Debrousse, les leucémies représentent 67% des indications, les déficits immunitaires combinés sévères 12%, les hémoglobinopathies 7%, les aplasies médullaires 8% ,... Dans chacune de ces pathologies, l'indication de la greffe n'est posée que lorsqu'il n'y a plus d'autre alternative thérapeutique (1), mais nécessite l'existence d'un donneur HLA (Human Leucocyte Antigens) compatible.

2.1 Hémopathies malignes

Ce sont principalement les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL), les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) les leucémies monomyélocytaires juvéniles (LMMJ) et les lymphomes malins non hodgkiniens.

L'indication de la greffe dans ces pathologies est établie à l'aide de différents critères:

- la greffe ne s'adresse qu'aux malades dont le pronostic est moins favorable avec la chimiothérapie qu'avec la greffe
- la greffe a d'autant plus de chances d'être efficace que le nombre de cellules leucémiques résiduelles est faible au moment de la greffe ; elle s'adresse donc à des patients en rémission complète.

La greffe est contre indiquée en cas de blastose élevée du fait de risques majeurs de rechute post-greffe.

2.2 Syndromes myélodysplasiques (SMD)

Le terme de syndromes myélodysplasiques regroupe différents syndromes caractérisés par une ou plusieurs cytopénies pouvant être associées, et dues à une insuffisance de production de la moelle bien que celle-ci soit de densité cellulaire normale ou excessive.

Le groupe FAB (French American British) a proposé en 1982 une classification reposant sur l'étude du nombre et de la morphologie des cellules observées sur le frottis sanguin et sur le myélogramme de chaque patient.

Elle distingue cinq types de SMD dont les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau I :

Tableau I : Classification FAB des syndromes myélodysplasiques

	<i>Sang périphérique</i>	<i>Moelle osseuse</i>
Anémie réfractaire (AR)	Blastes < 1%	Blastes < 5%
Anémie sidérolastique acquise (ASIA)	Blastes < 1%	Blastes < 5% Présence de plus de 15% de sidérolastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	Blastes < 5%	Blastes > 5% et < 20%
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation aiguë (AREB-t)	Blastes > 5%	Blastes > 20% et < 30%
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	Blastes < 5% Monocytose sanguine > $1 \times 10^9/L$	Blastes < 20%

D'après (2, 3)

Si la classification FAB est encore utilisée, elle sera progressivement remplacée par celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en cours d'évaluation actuellement. Cette classification est présentée dans le tableau II.

Tableau II : Classification OMS des syndromes myélodysplasiques

		<i>Sang périphérique</i>	<i>Moelle osseuse</i>
Anémie réfractaire (AR)		Blastes < 1%	Blastes < 5% ± sidérolastes en couronnes
Cytopénie réfractaire ou syndrome myélodysplasique avec myélodysplasie touchant plusieurs lignées (CRMD)		Blastes < 1%	Blastes < 5% ± sidérolastes en couronnes
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	AREB-1	Blastes < 5%	Blastes > 5% et < 10%
	AREB-2	Blastes < 5%	Blastes > 10% et < 20%
Syndrome myélodysplasique avec anomalie 5q- isolée		Blastes < 5%	Dysmégacaryopoïèse délétion isolée du 5q
Syndrome myélodysplasique inclassable			Blastes < 20%

D'après (2, 4)

La greffe de moelle osseuse est actuellement le seul traitement curatif des syndromes myélodysplasiques de l'enfant.

2.3 Hémopathies non malignes

Les hémopathies non malignes présentant un défaut de production de moelle osseuse représentent une excellente indication de greffe allogénique. Ce sont essentiellement :

- les aplasies médullaires : acquises ou idiopathiques dans 65% des cas, et constitutionnelles dans 25 à 30% des aplasies médullaires de l'enfant, la plus fréquente étant l'anémie de Fanconi.
- les hémoglobinopathies : seules sont concernées par la greffe les thalassémies majeures et les drépanocytoses homozygotes sévères (5).

2.4 Déficits immunitaires

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont une indication de greffe de moelle puisqu'ils causent un déficit profond en lymphocytes.

2.5 Maladies métaboliques

La greffe peut-être indiquée dans différentes pathologies et en particulier dans les mucopolysaccharidoses de type I (maladie de Hurler), mais aussi d'autres maladies métaboliques plus rares, comme les porphyries ou les ostéopétroses.

3. Différentes origines de cellules souches

Les cellules souches peuvent avoir différentes origines : la moelle osseuse, le sang périphérique ou le sang de cordon

3.1 La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques (CSP)

Les cellules souches apportées lors de transplantation de moelle osseuse peuvent présenter différentes origines :

- autologue : le patient reçoit sa propre moelle prélevée et conservée préalablement lors de la rémission complète. Elle va recoloniser le tissu

hématopoïétique déserté lors du traitement conditionnant myéloablatif (autogreffe).

- syngénique : lorsque le patient a un jumeau monozygote, il n'y a pas de barrière d'histocompatibilité entre ces 2 personnes. Il peut donc recevoir des cellules prélevées chez son jumeau. Cette greffe est proche d'une greffe autologue.
- allogénique : c'est celle que l'on utilise dans la majorité des cas, et celle qui nous intéresse ici. Les cellules souches sont prélevées chez un donneur différent du receveur, appartenant à la famille ou, le cas échéant, étant inscrit sur un registre de donneurs volontaires.

L'idéal est de trouver un donneur génoïdétique familial (souvent un frère ou une sœur), ce qui diminue le risque de GVH. S'il n'y a pas de donneur génoïdétique, on cherchera un donneur non familial de compatibilité HLA. Il sera dit phénoïdétique. Dans de rares cas, on peut faire appel à un donneur « incompatible », présentant alors une ou plusieurs différences dans les antigènes HLA (mismatched).

Les donneurs non familiaux sont inscrits sur des registres dont les principaux se situent en Europe et en Amérique de Nord. Il faut savoir que le délai entre la recherche du donneur et son recrutement en urgence est en moyenne de 2 à 3 mois.

Le prélèvement de la moelle du donneur est réalisé au bloc opératoire sous anesthésie générale, par plusieurs aspirations au niveau des crêtes iliaques postérieures ou antérieures ou du sternum chez les adultes, ou au niveau des crêtes tibiales antérieures si le donneur a moins de 5 ans. On réalisera ainsi 100 à 200 aspirations de 2 à 5 ml en changeant la direction des trocars entre les aspirations, de façon à recueillir plus de $3 \cdot 10^8$ cellules nucléées/kg de receveur. La moelle est recueillie dans des poches comportant un anticoagulant.

Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique nécessite d'abord la mobilisation des cellules de la moelle vers le sang grâce à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques associé éventuellement à une chimiothérapie neutropénisante (6). Le recueil est plus facile : il est réalisé par cytophérèse en ambulatoire et sans anesthésie générale. Il faut purifier les cellules CD34+ et éliminer plus ou moins complètement les lymphocytes T. Il faut en général plusieurs

séances de 3 heures environ. Un des intérêts de l'utilisation de CSP est de permettre une reconstitution après la greffe plus rapide qu'avec les cellules souches médullaires (7).

3.2 La greffe de cellules de sang de cordon

Le sang de cordon est obtenu par ponction de la veine ombilicale après un accouchement, alors que le placenta est encore en place. Ce prélèvement est sans danger pour la mère et l'enfant (7). L'intérêt de ce sang est qu'il contient des cellules souches hématopoïétiques qui ont des capacités de colonisation plus grandes que les autres types de cellules souches, et le système immunitaire y est immature, ce qui diminue la fréquence de survenue et la gravité des GVH.

Ce type de greffe a été développé pour pouvoir réaliser des greffes chez des patients pour lesquels on n'a pas trouvé de donneurs HLA compatibles. Malheureusement elles ne s'adressent pas à tous les malades car elles nécessitent au moins $3 \cdot 10^7$ cellules nucléées /kg de poids de receveur et ce sang contient environ 10 fois moins de CSH qu'un greffon médullaire. Elles ne conviennent qu'à des patients de faible poids, donc de jeunes enfants principalement (8).

3.3 Comparaison entre les différents types de greffe de moelle (9-11)

3.3.1 Reconstitution hématologique

La greffe à partir de cellules souches périphériques permet une réduction de la durée d'aplasie post-greffe, ce qui diminue l'incidence des infections et la durée d'hospitalisation. Ce délai de reconstitution hématologique reste le plus long dans les greffes de sang de cordon.

3.3.2 Incidence et gravité de la GVH

Comme nous l'avons vu précédemment, les greffes de sang de cordon entraînent une fréquence de GVH plus faible que les autres types de greffes. Les cordons permettent donc de réaliser des greffes moins compatibles (on ne tient compte que de 6 antigènes HLA au lieu de 10).

Par ailleurs, la greffe de cellules souches périphériques favorise la survenue de GVH chronique et est réservée, en pédiatrie, aux donneurs refusant l'anesthésie nécessaire au don de moelle osseuse ou aux patients à haut risque de rechute.

3.3.3 Disponibilité des greffons

La greffe de sang de cordon présente également l'avantage de pouvoir être réalisée plus rapidement en cas de situation d'urgence. En effet, les greffons peuvent être disponibles quasi-immédiatement car le sang de cordon est conservé congelé.

3.4 Mini-allogreffes

Les mini-allogreffes sont des greffes réalisées après un conditionnement non myéloablatif, mais ne sont pas indiquées en pédiatrie

4. Aspects immunologiques de la greffe

4.1 Antigènes d'histocompatibilité

Le critère principal de choix du greffon est la compatibilité entre les antigènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH, ou HLA) du receveur et ceux du donneur. Ceux-ci sont divisés principalement en 2 classes (12) :

-les antigènes de classe I : HLA-A, B et C, qui sont présents sur presque toutes les cellules de l'organisme mais surtout au niveau des cellules lymphoïdes, des plaquettes et des fibroblastes

-les antigènes de classe II : HLA-DR, DQ et DP, qui eux ne sont présents que sur les lymphocytes B et les cellules susceptibles de présenter les antigènes (les lymphocytes T activés, les monocytes et les macrophages).

Les gènes codant pour les antigènes du système HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6 (13). Comme le système HLA obéit aux lois de la génétique mendélienne en matière de transmission héréditaire, chaque personne possède 2 gènes HLA et par conséquent 2 combinaisons d'antigènes HLA, l'un d'origine paternelle et l'autre d'origine maternelle. Il faut savoir que ces antigènes du CMH

sont extrêmement polymorphes ; la probabilité que deux individus non apparentés aient une complète identité en antigène du CMH est donc très faible.

4.2 Choix du donneur (14)

Il y a plusieurs catégories de greffes en fonction de la compatibilité pour les antigènes du CMH entre le donneur et le receveur :

4.2.1 Greffe génoidentique ou « matched related »

Dans ce cas le donneur est un frère ou une sœur du patient possédant les mêmes antigènes HLA (ou très rarement le père ou la mère du receveur). On estime que seulement 30 à 35% des receveurs possèdent un frère ou une sœur HLA-identique.

4.2.2 Greffe phéno-identique

Le donneur possède les mêmes antigènes A, B et DR. Il peut faire partie de la famille ou non. Dans ce cas il provient d'un registre des donneurs volontaires (13)

4.2.3 Greffe incompatible ou « mismatched »

Lorsqu'il n'existe pas de donneur compatible on peut faire appel à un donneur incompatible. Dans ce cas un haplotype est compatible mais il existe une ou plusieurs différences antigéniques concernant les molécules de classe I ou II du CMH pour le deuxième haplotype. Ce type de greffe présente plus de risques de réaction du greffon contre l'hôte.

Le greffon idéal est celui qui présente la même combinaison d'antigènes chez le receveur.

Ces différents types de greffe sont repris dans le tableau III.

Tableau III : Différents types de greffes en fonction des donneurs

Types de greffe	Donneur	Caractéristiques	
Syngénique	Jumeau vrai	Pas de disparité génétique	
Autologue	Lui-même	Pas de disparité génétique	
Allogénique	Fratrie	HLA identique	« matched related »
	Famille	HLA partiellement identique	« mismatched related »
	Non apparenté	HLA phéno-identique	« matched unrelated »
	Non apparenté		« mismatched unrelated »
	Non apparenté	HLA partiellement identique	

4.3 Réaction allogénique de la greffe de moelle osseuse

Lors de la transplantation de moelle osseuse, 2 types cellulaires d'origine différente sont mis en présence : les cellules de l'hôte portant les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et les cellules du greffon portant les antigènes d'histocompatibilité du donneur.

Sauf dans le cas de jumeau homozygote ou d'autogreffe, la combinaison d'antigène HLA du donneur ne peut pas être identique à celle du receveur. Il persiste donc presque toujours une différence antigénique qui peut être à l'origine de la GVH.

5. Complications de la greffe

5.1 Maladie veino-occlusive (MVO) (15)

La maladie veino occlusive est une complication grave liée au conditionnement de la greffe, notamment lorsque le busulfan est utilisé. Il s'agit d'une atteinte toxique du foie qui survient dans les trois premières semaines suivant la greffe (5).

Elle est définie histologiquement par une obstruction non thrombotique, progressive et concentrique de la lumière des veines centrolobulaires par du tissu conjonctif, pouvant aboutir à la nécrose des hépatocytes. Elle se traduit au niveau clinique par une prise de poids inexplicable supérieure à 5% du poids corporel initial, suivie d'une hépatomégalie douloureuse précédant de 5 à 10 jours l'ascite et

l'encéphalopathie (chez 50% des malades). On peut également l'observer au niveau biologique par une hyperbilirubinémie suivie d'une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. L'incidence moyenne de la MVO est de 5 à 30% (16), et environ la moitié des patients atteints décède, suite à une défaillance multi-viscérale.

Aucun traitement préventif n'a fait la preuve de son efficacité mais le traitement curatif le plus efficace est le défibrotide, ce d'autant plus qu'il est instauré tôt.

5.2 Réaction du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte est la principale complication des greffes de moelle osseuse. Elle est due à la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des antigènes d'histocompatibilité différents du receveur, ce qui provoque la lyse des cellules de l'hôte.

La GVH se traduit par des manifestations cliniques variables en terme d'intensité et de gravité, mais aussi en terme d'organes atteints, les cibles étant principalement la peau, le tube digestif et le foie.

Elle se présente également sous 2 formes : chronique et aiguë.

Cette réaction sera détaillée dans la partie II.

5.3 Rejet de greffe

Le rejet de greffe est « une réaction de l'hôte contre le greffon », c'est l'inverse de la GVH. Il correspond à la destruction des cellules du greffon par les cellules immunocompétentes résiduelles du receveur, et peut se manifester immédiatement après la greffe ou plus tardivement. Ce rejet peut survenir dans les deux types de situations suivants (17) :

- le donneur et le receveur sont HLA-identiques : dans ce cas là, le rejet est rare. Il sera alors dû à une insuffisance du conditionnement ou à une sensibilisation du greffon par des transfusions de sang préalables. Il peut également être dû au greffon lui-même, si celui-ci est en quantité insuffisante ou s'il est « qualitativement » insuffisant (s'il a été déplété en cellules T). Le rejet survient aussi lorsque l'environnement médullaire est inapte à laisser se développer ce greffon, lors de myélofibrose par exemple.

- lors de greffe « mismatched », le rejet est plus fréquent et d'autant plus que le degré de disparité HLA est élevé.

5.4 Complications infectieuses

Les infections sont très fréquentes après les greffes de moelle osseuse, et peuvent même être mortelles. Les chimiothérapies sont utilisées à forte dose et de façon intense, provoquant des épisodes neutropéniques nombreux, longs et profonds, ce qui augmente le risque infectieux. L'immunosuppression liée à la prévention et/ou au traitement de la GVH représente également un facteur favorisant.

Les polynucléaires neutrophiles sont indispensables à la lutte contre les infections bactériennes : en leur absence, la destruction des germes est incomplète et les antibiotiques atteignent plus difficilement leur activité bactéricide. En outre, les cathéters mis en place au préalable constituent une porte d'entrée majeure pour les bactéries. On rencontrera donc assez souvent des bactériémies, septicémies ou atteintes pulmonaires dues à des *cocci* gram + tels que *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis*, des streptocoques hémolytiques, mais aussi des bacilles gram – (*Pseudomonas aeruginosa*,...) (18).

Le risque de présenter une infection fongique augmente proportionnellement à la durée d'aplasie, les souches majoritairement impliquées étant les *Candida* et les *Aspergillus*.

L'immunosuppression provoquée dans le cadre du traitement préventif de la GVH provoque une lymphopénie durable qui favorise la survenue d'infections virales dont le type et la gravité va dépendre de différents facteurs tels que le type de greffe, le degré d'histocompatibilité donneur/receveur, la manipulation de lymphocytes T du donneur, la prophylaxie utilisée contre la GVH, et la présence et la sévérité d'une GVH. Les virus les plus fréquemment retrouvés sont ceux de la famille des herpès, le CMV étant à l'origine des complications les plus graves. Les infections à adénovirus sont également fréquentes et touchent en majorité les enfants.

5.5 Complications à long terme

Les complications à long terme sont principalement dues au conditionnement et aux traitements immunosuppresseurs. On pourra observer des atteintes des yeux

(cataracte), de la thyroïde, une perturbation de la croissance de l'enfant et une stérilité définitive. De plus, l'irradiation corporelle utilisée lors du conditionnement peut provoquer l'apparition secondaire de tumeurs solides.

II. La maladie du greffon contre l'hôte

1. Généralités

La maladie du greffon contre l'hôte est la réaction immunologique la plus redoutée lors d'une greffe de moelle osseuse. Elle est due à la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des antigènes d'histocompatibilité différents du receveur, ce qui provoque la lyse des cellules de l'hôte.

Billingham a décrit en 1966 les trois facteurs indispensables au développement d'une GVHD (19) :

- le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes capables de reconnaître des antigènes étrangers et de déclencher une réponse immunitaire contre ceux-ci
- le receveur doit exprimer des antigènes différents de ceux du donneur
- le donneur doit être incapable de provoquer une réponse immunitaire efficace capable de rejeter les cellules du greffon

Un patient possédant un système immunitaire intact va normalement rejeter les cellules T d'un donneur et ne développera donc pas de GVHD. Mais le conditionnement de greffe comprend des molécules très immunosuppressives, voire une irradiation en plus, ce qui détruit provisoirement les lymphocytes T présents dans la moelle. C'est pour cette raison que la réaction du greffon contre l'hôte survient le plus souvent après une greffe de moelle osseuse, mais peut également se produire dans d'autres situations où des lymphocytes T sont transférés à un patient immunosupprimé (certains cas de transfusion sanguine).

La GVHD se présente sous forme aiguë ou chronique :

- la GVHD aiguë survient de J1 à J100 après la greffe. Elle concerne 40 à 90% des patients et touche surtout la peau, le foie et le tube digestif. Il existe une classification permettant d'en apprécier la gravité. (cf paragraphe 4.2)

- la GVHD chronique a lieu 100 jours ou plus après la greffe, souvent après une GVHD aiguë (mais peut survenir de novo). Elle va provoquer des atteintes tissulaires chroniques et un déficit immunitaire dus à la nécessité de l'immunosuppression renforcée. L'incidence est de 30% dans les greffes HLA génoidentiques et 50% dans les greffes phénoïdentiques (20).

2. Physiopathologie de la GVH

La physiopathologie de la GVH est complexe et imparfaitement connue. C'est un enchevêtrement de réactions entre l'immunité cellulaire, humorale et des phénomènes inflammatoires, avec au cœur de ce réseau la réaction allogénique des cellules du greffon à l'encontre des cellules de l'hôte que nous avons déjà brièvement expliquée.

2.1 La GVH aiguë (21-23)

Les antigènes du receveur impliqués dans cette réaction peuvent être les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II, des antigènes mineurs d'histocompatibilité ou des antigènes viraux (ce qui explique que cette réaction ait également lieu lors de greffe génoidentique).

La GVH aiguë se décompose en trois phases :

- « **pré-phase** » :

Avant d'être greffé, le patient doit subir un conditionnement visant à détruire temporairement ses cellules immunocompétentes. Ce conditionnement provoque également des lésions tissulaires entraînant la sécrétion de cytokines proinflammatoires (Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha et Inter Leukine (IL)1), de Granocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) et de Transforming Growth Factor (TGF) alpha (24). Les cytokines vont entraîner une sur-expression de molécules d'adhésion et de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, à l'origine de la reconnaissance des antigènes de l'hôte par les lymphocytes T du greffon.

Ceci permet de comprendre pourquoi l'incidence de la GVHD augmente avec l'importance du conditionnement.

- « **phase afférente** » :

Les lymphocytes T présents dans le greffon vont être activés par la reconnaissance comme étrangers de peptides présentés par le système HLA du receveur. Ils vont présenter l'antigène, proliférer, et se différencier en cellules activées. Les antigènes du receveur, présentés par les cellules présentatrices de l'antigène du donneur vont à leur tour stimuler la différenciation des lymphocytes CD8 et CD4.

D'autres molécules vont être libérées lors du contact antigène-récepteur du lymphocyte T ; elles vont entraîner l'activation de protéines kinases C et de tyrosine kinases, ce qui aboutit à la transcription des gènes de l'IL2, de l'IL12, de l'interféron (IFN) gamma et de leurs récepteurs. Ces cytokines participent à l'activation et la prolifération de la cytotoxicité T, et interviennent également dans la réponse « Natural Killer » (NK) et dans l'activation des cellules phagocytaires de l'hôte et du donneur.

- « **phase efférente** » :

Cette phase est la moins bien connue. Elle correspond à la lyse des cellules. Les lymphocytes CD8+ et CD4+ vont provoquer une cytolysse soit directement, soit par sécrétion de lymphokines telles que l'IL2, l'IFN gamma et le TNF alpha. Ces lymphokines vont également activer les cellules NK qui avec les cellules T cytotoxiques induisent l'apoptose des cellules cibles. Le TNF alpha peut provoquer directement la nécrose des cellules cibles ou participer aux phénomènes d'apoptose.

D'autre part, les macrophages activés libèrent du monoxyde d'azote responsable lui-aussi de lésions des tissus cibles de la GVHD.

Ferrara (25) a proposé un modèle faisant intervenir non seulement l'allo-réactivité des cellules T du greffon mais également le contexte viral, le conditionnement du patient, mais aussi l'activation immunitaire possible des cellules administrées.

Iwasaki a également proposé un schéma reprenant la physiopathologie de la GVH (figure 1) :

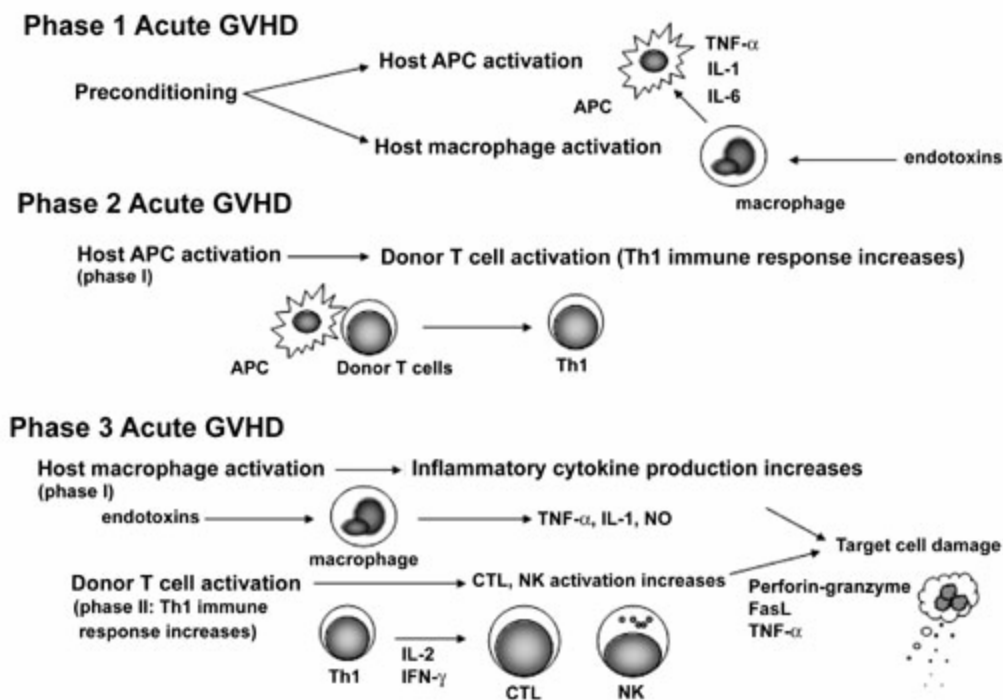


Figure 1 : Physiopathologie de la GVH aiguë (D'après Iwasaki (2004) (26))

2.2 La GVHD chronique

Il existe deux formes cliniques de GVHD chronique :

- une forme limitée, de bon pronostic
- une forme extensive, de pronostic plus réservé.

La GVHD chronique est initiée par le même mécanisme que la GVHD aiguë, mais est particulière par la présence de cellules auto-réactives (CD4+ autoréactifs). Cette autoimmunité explique l'atrophie et l'hypocellularité du système lymphoïde qui aurait du être repeuplé par les cellules souches greffées.

La présence d'une GVHD chronique permet de diminuer considérablement le risque de rechutes chez les patients atteints d'hémopathies malignes (effet Graft Versus Leukemia (GVL)) surtout dans le cas des LAL (9), mais entraîne néanmoins la persistance d'un déficit immunitaire responsable d'infections parfois mortelles

3. Causes et facteurs de risque de survenue d'une GVHD

Le facteur majeur de survenue d'une GVHD est le degré de compatibilité entre le donneur et le receveur, mais d'autres facteurs sont également à prendre en compte (9) :

- l'âge du receveur : le risque de GVHD augmente proportionnellement à l'âge
- l'âge du donneur : il en est de même que pour l'âge du receveur
- le statut viral du patient en particulier vis à vis du Cytomégalovirus (27)
- le sexe du donneur
- la disparité HLA
- le type de greffe (*cf 3.3 Comparaisons entre les différents types de greffe*)
- l'utilisation d'une T-déplétion, d'un conditionnement myéloablatif ou non
- certaines pathologies qui sont plus susceptibles de développer une GVHD que d'autres (les pathologies malignes beaucoup plus que les non malignes)
- la prophylaxie de la GVHD (28)
- une faible concentration sanguine maximale de ciclosporine au cours des deux premières semaines post-greffe, ce qui est un facteur de risque majeur (29)

4. Signes cliniques et classification existante

4.1 Signes cliniques

4.1.1 GVH aiguë

Rappelons que la GVHD survient dans les 2 premiers mois post-greffe et que les organes cibles sont la peau, le tube digestif et le foie (30-32). Pour ces trois localisations, les atteintes consistent en une destruction des cellules épithéliales accompagnées d'un infiltrat inflammatoire modéré. Au niveau de la peau et du tube digestif, on observe une dégénérescence de l'épithélium et au niveau du foie, une nécrose des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires. D'autres organes tels que les reins, les poumons, le cœur et la vessie peuvent également être touchés, et on s'interroge actuellement sur une éventuelle atteinte du système nerveux central et périphérique (33).

4.1.1.1 GVH cutanée

La GVH se manifeste le plus souvent et le plus précocement par une atteinte cutanée. Elle se manifeste par un rash érythémateux, prurigineux et maculopapuleux, touchant les paumes des mains, les plantes des pieds et le visage dans un premier temps, et pouvant également atteindre le tronc, les flancs et les racines des membres. L'éruption peut aussi progresser sur tout le corps provoquant une érythrodermie, pouvant se compliquer de formations bulleuses, voire d'une desquamation dans les cas les plus graves. (32)

4.1.1.2 GVH digestive

L'atteinte digestive peut apparaître simultanément à l'atteinte cutanée, mais elle survient généralement plus tardivement. On observe surtout des douleurs abdominales et des diarrhées aqueuses, verdâtres et hémorragiques, mais également des nausées et une anorexie. Les pertes protéiques et électrolytiques peuvent être très importantes. Dans les atteintes sévères, on peut voir apparaître un iléus paralytique avec distension abdominale, souvent suite à un traitement antalgique par des morphiniques. Des signes péritonéaux peuvent également être décelés à l'examen, en relation avec un œdème de la paroi du grêle.

4.1.1.3 GVH hépatique

Au niveau hépatique, la GVH se manifeste cliniquement par un ictère sans hépatomégalie considérable. Au niveau biologique, on note la présence d'une cytolyse avec élévation des transaminases ainsi qu'une hyperbilirubinémie et une augmentation des phosphatases alcalines.

A la différence de la maladie veino-occlusive, il n'y a pas de signe clinique ou biologique en faveur d'une insuffisance hépato-cellulaire (32). En général, il y a déjà une atteinte cutanée ou digestive lorsque l'ictère apparaît.

4.1.1.4 Signes associés

Ces atteintes sont généralement accompagnées d'une fièvre à 38/38.5°C. On peut quelquefois observer des conjonctivites et des oesophagites.

Lors de greffes HLA-incompatibles, des syndromes de fuite capillaire peuvent apparaître dès la première semaine post-greffe, en cas de GVH sévère précoce (20).

4.1.2 GVH chronique

La GVH chronique peut débuter selon 3 modes (34, 35),

- progressif, lorsque qu'elle succède immédiatement à une GVH aiguë
- quiescent, où il y a un intervalle de temps entre la fin de la GVH aiguë et la survenue de la GVH chronique
- de novo, lorsque la GVH chronique apparaît sans qu'il n'y ait eu de GVH aiguë préalable

Deux formes cliniques existent suivant l'extension de la maladie :

- une forme limitée, rare, de bon pronostic
- une forme extensive, plus fréquente et de pronostic plus réservé, surtout lorsqu'elle est associée à une thrombopénie sévère.

La GVH chronique est systémique et se manifeste par des atteintes de la peau, le foie, le tube digestif, les muqueuses, les glandes exocrines, les articulations et les bronches

Les manifestations cutanées ressemblent au lichen plan primitif avec desquamation, dyspigmentation et alopécie et peuvent évoluer vers une sclérodermie avec atteinte tendineuse et articulaire (32, 36).

Une hépatite chronique cholestatique peut également faire partie du tableau clinique, tout comme une kératoconjonctivite de type syndrome de Sjögren.

On peut aussi observer une atteinte respiratoire sous forme de maladie pulmonaire obstructive, une atteinte du tractus gastro-intestinal de type syndrome de malabsorption, et une dysphagie due à des lésions ulcéranes au niveau de la bouche et/ou de l'œsophage.

La présence d'une GVH chronique permet de diminuer le risque de rechute chez les patients atteints d'hémopathies malignes (37) mais accentue le déficit immunitaire et rallonge la durée d'aplasie, augmentant le risque pour le patient de contracter une infection pouvant lui être fatale.

4.2 Classification

Concernant la GVH aiguë, la classification la plus utilisée est celle de Glucksberg et al., (38), qui classe la GVHD aiguë en 4 grades selon le nombre et la sévérité des localisations de la maladie :

- grade I (GVH mineure) : il correspond à une atteinte modérée et limitée de la peau
- grade II (GVH modérée) : il correspond à une atteinte peu sévère de plusieurs organes
- grades III et IV (GVH sévère) : ils correspondent à une atteinte sévère de plusieurs organes ; le pronostic vital étant en jeu pour le grade IV.

Les signes cliniques et biologiques permettent de définir le stade de GVH aiguë par organe, puis l'évaluation de l'atteinte d'un ou de plusieurs organes et de l'atteinte générale permet d'établir le grade de GVH aiguë d'après les données des tableaux IV et IV.

Tableau IV : Stades de sévérité de la GVH aiguë

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Eruption maculopapuleuse touchant moins de 25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée >500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GH dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Eruption maculopapuleuse touchant moins de 25 à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3.1-6mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée >1000 ml/j
3	Eruption maculopapuleuse touchant plus de 50% de la surface corporelle	Bilirubine 6.1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1500 ml/j
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15mg/dl (>255 µm/l)	Diarrhée > 1500ml/j + douleurs abdominales +/- ileus

Classification adaptée de Glucksberg H et al. (1974) (38) modifiée par Armitage JO (1994) (39, 40)

Tableau V : Grades de sévérité de la GVHD aiguë

Grade Glucksberg	Stade peau	Stade intestin	Stade foie
I	1	0	0
I	2	0	0
II	0-2	1	0-1
II	0-2	0-1	1
II	3	1	0-1
II	3	0-1	1
II	3	0	0
III	0-2	2	0-2
III	0-2	0-2	2
III	3	0-3	2-3
III	3	2-3	0-3
III	0-3	0-3	4
IV	0-3	4	0-4
IV	4	0-4	0-4

Classification adaptée de Glucksberg H et al. (1974) (38) modifiée par Armitage JO (1994) (39, 40)

Le pronostic des patients dépend de la sévérité et de l'étendue des organes atteints. Pour généraliser, la mortalité et la morbidité sont plus faibles dans les grades I et II, et les grades III et IV entraînent une faible survie à court terme.

Des études ont cependant montré que les enfants greffés pour une leucémie et présentant une GVH de grade supérieur ou égal à II ont une meilleure survie que ceux n'ayant pas présenté de GVH, ou une GVH de grade I. (41)

D'une manière synthétique, les chances de survie sont optimales pour les enfants leucémiques présentant une GVH de grade II.

5. Prévention de la GVH

La prévention de la GVH nécessite un traitement immunosuppresseur (sauf dans le cas de greffe syngénique).

Ce traitement va consister à empêcher le déclenchement de la GVH, c'est à dire à éliminer les cellules T allo-réactives du donneur ou à bloquer leur activation. On peut donc agir de deux façon : en manipulant in vitro le greffon ou en traitant le receveur après la greffe.

L'appauvrissement en cellules T in vitro a été utilisé pour certaines pathologies malignes (42, 43) mais il était à l'origine à la fois de rejets de greffe plus

importants mais aussi d'une augmentation du risque de rechute leucémique (44, 45). En outre, la déplétion en lymphocytes T allonge la durée de reconstitution immunitaire et augmente la fréquence des infections opportunistes et des syndromes lymphoprolifératifs. (46).

En cas de greffe phénoïdétique, on peut utiliser du sérum antilymphocytaire (Thymoglobuline®) qui induit une déplétion profonde en lymphocytes T in vivo, tout en gardant une légère action stimulatrice des fonctions lymphocytaire T. Il est donc souvent utilisé en complément des traitements immunosuppresseurs que nous allons décrire ci-dessous.

Le traitement immunosuppresseur a d'abord été réalisé à l'aide de méthotrexate (47) (48) et de cyclophosphamide (49) jusqu'aux années 1970. On a ensuite utilisé l'association méthotrexate - prednisolone, puis la ciclosporine dans les années 1980. Actuellement on utilise l'association méthotrexate - ciclosporine dont l'efficacité a été montrée supérieure à celle du méthotrexate (28) ou de la ciclosporine seuls.

Le MTX est un antimétabolite, inhibiteur de la dihydrofolate réductase, il bloque la multiplication et l'expansion clonale des cellules T. Ce médicament est utilisé à la posologie de 15mg/m² de surface corporelle à J1 puis 10mg/m² à J3, J6 et J11 post-greffe. Mais il provoque des mucites sévères, ce qui peut nécessiter l'arrêt précoce du traitement.

Les corticoïdes lysent les lymphocytes et inhibent la synthèse d'IL1, stimuli nécessaires à la présentation de l'antigène.

La ciclosporine agit en bloquant la synthèse d'IL2, mais nous la détaillerons ultérieurement.

De nouvelles molécules telle que le mycophenolate mofetil font également leur apparition dans la prophylaxie et le traitement de la GVH, nouvel immunosuppresseur qui permet une réduction des doses de ciclosporine, tacrolimus et corticoïdes sans ajouter de toxicité supplémentaire (50).

6. Traitement de la GVH

6.1 Traitement de la GVH aiguë

Le choix de la thérapeutique va dépendre des organes atteints et de la sévérité de cette atteinte. Il faut impérativement entreprendre le traitement le plus tôt possible car les chances de survie sont plus élevées si la GVH est peu sévère.

6.1.1 Les glucocorticoïdes

Les corticoïdes constituent le traitement de première intention. La posologie est de 2 mg/kg/jour pendant 15 jours associés à la ciclosporine, puis les doses sont diminuées progressivement. Ce traitement permet d'obtenir une réponse dans 63 à 95% des GVH de grade II, dans 17 à 39% pour les GVH de grade III et dans 0 à 6% des GVH de grade IV selon Przepiorka et al. (51). Les corticoïdes agissent sur les cellules dendritiques en empêchant la présentation de l'antigène, et sur les lymphocytes T en inhibant l'expression de gènes de différentes cytokines(52).

6.1.2 Les anticorps monoclonaux (Acm)

Les Acm peuvent être utilisés dans le traitement de GVH corticorésistantes (53).

Les Acm anti-CD52 (Campath®) et l'OKT3 vont avoir une action myéloablasive, ils peuvent également être utilisés en prophylaxie de la GVH.

Le Zenapax® (daclizumab) est un Acm anti-CD25, il va donc bloquer la liaison de l'IL2 à son récepteur, et par conséquent empêcher l'activation des lymphocytes T. Le Leukotac® est un anticorps anti-récepteurs de l'IL2 qui va également bloquer l'activation des lymphocytes T. Le Remicade® (Infliximab) est un Acm anti-TNF : il empêche la liaison de TNF, principale cytokine pro-inflammatoire à son récepteur (34, 52). Beaucoup d'autres molécules sont actuellement développées comme les Acm anti CTLA 4 et anti CD40L, qui induisent une tolérance du greffon vis-à-vis du receveur (34, 54).

6.1.3 Les inhibiteurs de la calcineurine

Les deux molécules qui constituent cette classe interviennent en bloquant la phase II du processus en cascade de la GVH qui correspond à l'activation des lymphocytes T du donneur. Ce sont la ciclosporine, que nous allons détailler dans la partie III et le tacrolimus (FK 506 ou Prograf®), qui se lie à un récepteur intracellulaire en formant un complexe qui inhibe la calcineurine, enzyme qui induit la translocation nucléaire du facteur de transcription Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT), ce qui diminue l'expression des gènes de cytokines et des ligands CD40 et CD95.

6.1.4 Les antimétabolites

Les antimétabolites bloquent des enzymes indispensables à la synthèse de nucléotides puriques ou pyrimidiques. Le méthotrexate est ainsi un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines, tout en induisant parallèlement la synthèse d'adénosine, médiateur endogène à propriétés anti-inflammatoires (52). Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est, lui, un inhibiteur de la synthèse des purines de plus en plus utilisé lorsque les thérapies standards semblent inefficaces ou contre-indiquées (50).

Ces molécules présentent un effet cytostatique vis-à-vis des cellules en division et inhibent donc l'expansion clonale des lymphocytes T et B au cours de la réponse immunitaire mais n'ont, par contre, aucune action sur la synthèse de cytokine ni sur l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des NK.

6.1.5 Traitement symptomatique

Il ne faut pas oublier le traitement symptomatique. Nous avons vu que la GVH augmente le risque d'infections opportunistes, d'autant plus qu'il y a des lésions cutanées, digestives,... c'est à dire des portes d'entrée pour des agents infectieux. Il est donc nécessaire de traiter chaque symptôme, de veiller à maintenir stérile l'environnement du patient et le patient lui-même (décontamination digestive), de prendre en charge des lésions cutanées, et de maintenir des apports hydro-électrolytiques suffisants ainsi que des apports d'immunoglobulines si les pertes digestives le rendent nécessaire.

6.2 Traitement de la GVH chronique

Le principe du traitement de la GVH chronique est le même que celui de la GVH aiguë : on débute par une corticothérapie, et si elle échoue on instaure d'autres traitements par d'autres molécules, tout en prenant soin de traiter également les symptômes.

7. L'effet GVL (*Graft versus Leukemia*)(55)

L'existence de cet effet a été découverte suite à plusieurs observations.

En effet, on a pu constater qu'après une greffe allogénique, le taux de rechute leucémique était plus faible qu'après une greffe autologue ou syngénique. On a également pu observer que le taux de rechute était plus élevé pour les greffes T-déplétées. De même, la fréquence des rechutes est moins élevée chez les personnes ayant présenté une GVH aiguë ou chronique (44). La survie n'est cependant augmentée que si la GVH est modérée.

Dans les hémopathies malignes, Il est donc intéressant d'obtenir un effet GVL grâce à une GVH de bas grade ou à une GVH chronique légère (44). On préférera donc utiliser un conditionnement allégé ou une prophylaxie adaptée par la ciclosporine (56, 57).

On ne connaît pas encore parfaitement la physiopathologie de cet effet GVL.

III. La ciclosporine

La ciclosporine est un polypeptide d'origine fongique. Elle a été isolée en 1970 dans un champignon, le *Tyloporcladium inflatum* (58) à partir d'un échantillon de terre recueilli dans le cadre de recherche sur les antibiotiques.

1. Mécanisme d'action

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui inhibe la réponse immunitaire secondaire aux stimuli antigéniques.

La ciclosporine traverse la membrane cellulaire et forme un complexe avec un récepteur intracytoplasmique, la cyclophiline. Celui-ci va inhiber l'activité

phosphatase sérine/thréonine de la calcineurine en se fixant sur celle-ci. Privée de cette activité, la calcineurine ne peut plus déphosphoryler les protéines cytosoliques de régulation telles que le NFAT dont le rôle est d'activer la transcription de gènes codant pour les cytokines de la réponse immunitaire dont l'IL2, l'IL3, l'IL4, le GM-CSF, l'INF- γ et le TNF- α ainsi que certains récepteurs de cytokines comme le récepteur à l'IL2 (59) (60).

Par ailleurs, la ciclosporine peut également déprimer la sécrétion d'IL 2 en augmentant l'expression du TGF- α , ce qui provoque l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T stimulés par l'IL2 et de la production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'antigène. Cette surexpression du TNF- α pourrait participer à l'effet global de la ciclosporine (61). La ciclosporine inhibe donc la production d'IL2 par les lymphocytes T CD4+.

La ciclosporine ne peut pas arrêter le processus de croissance et de maturation une fois que celui-ci est enclenché sous l'effet de l'IL2, c'est pourquoi elle est beaucoup plus efficace et donc plus utilisée à titre préventif.

Par ailleurs, elle n'est pas lymphotoxique et son activité inhibitrice est réversible et dépendante de la concentration. (62)

Le mécanisme d'action de la ciclosporine est résumé sur la figure 2.

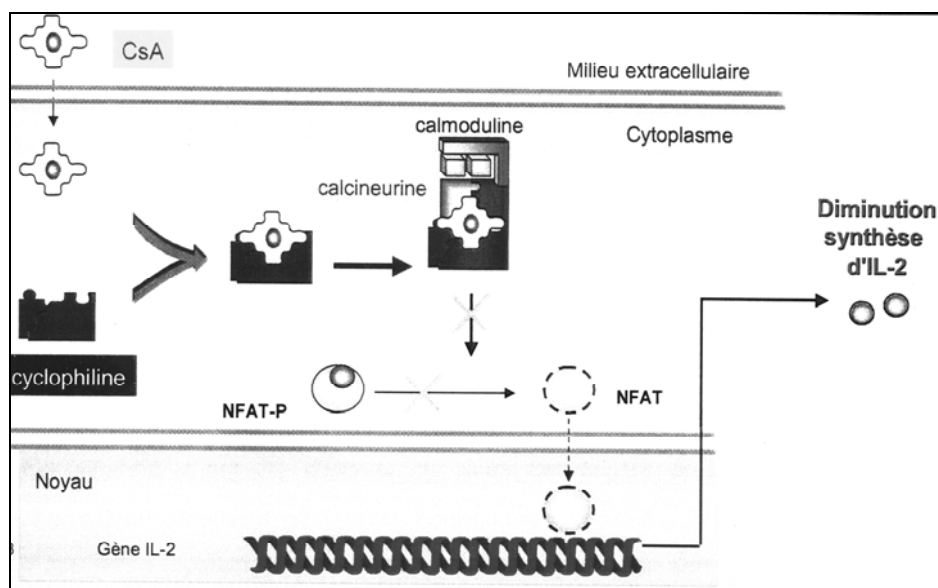


Figure 2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine (CsA) (Schéma issu de Vincent (2001) (63))

2. Propriétés pharmacocinétiques

2.1 Absorption

Lors d'une administration par voie orale, la ciclosporine est absorbée lentement, incomplètement et de façon très variable au niveau de l'intestin grêle. Son absorption peut être modifiée par la prise concomitante d'aliments ou de médicaments, par l'état physiologique du patient, et par le temps écoulé depuis la greffe (64)

La ciclosporine est actuellement commercialisée dans deux formulations différentes. La plus ancienne est une solution huileuse existant sous forme de capsules ou de solution buvable : Sandimmun® (1984). La concentration sanguine maximale est atteinte en 1 à 8 heures, le plus souvent 3 heures (65) et la biodisponibilité varie de 10 à 60% (66). La deuxième formulation est une micro-émulsion (Néoral®) qui a été développée pour améliorer l'absorption digestive de la ciclosporine et réduire la variabilité interindividuelle. La concentration sanguine maximale est atteinte plus rapidement (entre 1 à 2 heures après la prise) et la biodisponibilité est de 40%. Cette formulation permet également une meilleure corrélation entre la concentration sanguine de ciclosporine et l'exposition au médicament, et l'absorption semble indépendante de la prise d'aliments (67).

2.2 Distribution (68)

Au niveau sanguin, la distribution relative de la ciclosporine entre les érythrocytes (50 à 60%), les lymphocytes et les polynucléaires (10%) et le plasma (30%) dépend de la concentration du médicament ainsi que de la température corporelle, de l'hématocrite et des lipoprotéines plasmatiques du patient. (69). Au niveau plasmatique, 80% de la ciclosporine est étroitement lié aux lipoprotéines, 5% est fixé aux autres protéines, dont l'albumine essentiellement. Il ne reste donc qu'une faible fraction sous forme libre, fraction qui varie beaucoup d'un individu à un autre et qui est influencée par la température corporelle.

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg (62)

La ciclosporine étant très lipophile, elle s'accumule dans les tissus, en particulier gras tels que le foie, le tissu adipeux, ou riches en leucocytes (les

ganglions lymphatiques, la rate,...); elle se distribue beaucoup moins dans les muscles ou le cerveau. On retrouve également de fortes concentrations de ciclosporine au niveau du gros intestin, de l'estomac, des glandes surrénales, du pancréas, des reins et de l'œsophage (62).

Il faut noter que la ciclosporine traverse la barrière foeto-placentaire et se retrouve donc dans le lait maternel (70).

2.3 Métabolisme

La ciclosporine est métabolisée au niveau hépatique par des monooxygénases cytochromes P450 dépendantes de type CYP 3A (71). Le métabolisme comporte des voies de mono et di-hydroxylation, de n-déméthylation, et de cyclisation de certains amino-acides. Les métabolites obtenus sont plus hydrophiles que la ciclosporine et se retrouvent dans de nombreux tissus (59). Ils sont inactifs pour certains, alors que d'autres possèdent une activité immunosuppressive *in vitro* ou toxique. Environ 0.1% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines (65).

Tout comme l'absorption, le métabolisme dépend de différents facteurs tels que l'âge, la fonction hépatique, les médicaments associés ou certains facteurs génétiques.

2.4 Elimination

La ciclosporine est éliminée par voie biliaire principalement (90%), dont moins de 1% sous forme inchangée. Une petite partie est éliminée par voie rénale sous forme de métabolites hydroxylés (3 à 6%). La ciclosporine ne subit pas de premier passage hépatique.

La clairance totale est de 0.6l/min et la demi-vie d'élimination de 6 heures en moyenne, mais ces données sont très variables d'un individu à un autre.

La clairance est dépendante de la fraction libre, qui comme nous l'avons vu précédemment est relativement faible, mais toute modification de cette fraction libre va participer à augmenter la variabilité de la clairance hépatique et donc des concentrations à l'état d'équilibre (72).

2.5 Variabilité pharmacocinétique

Différents facteurs peuvent affecter la pharmacocinétique de la ciclosporine, en agissant au niveau de l'absorption ou de la distribution.

2.5.1 Facteurs modifiant l'absorption

- **délai depuis le moment de la greffe**

Il semblerait que la biodisponibilité soit la plus élevée dans les premiers mois post-greffe, notamment chez les transplantés rénaux (67).

- **état gastro-intestinal**

La présence de diarrhées peut modifier l'absorption de la ciclosporine et provoquer une diminution de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps, et donc de la concentration sanguine efficace.

En cas de vomissements, il est souhaitable d'utiliser la voie intraveineuse pour obtenir une action immunosuppressive correcte.

- **flux biliaire**

L'absorption de la ciclosporine passant par la solubilisation de celle-ci dans des micelles formées par des sels biliaires, la moindre variation de sécrétion de bile peut modifier son passage intestinal.

La sécrétion biliaire dépend principalement des prises alimentaires et est maximale en fin de repas, ce qui peut expliquer que l'absorption de la ciclosporine soit diminuée en dehors des repas.

- **prise de nourriture**

L'absorption de la ciclosporine ne semble pas modifiée par la prise d'un léger repas, mais la biodisponibilité va être fortement augmentée lors d'un repas riche en graisse (69, 73).

- **pathologies**

Les pathologies entraînant une altération de la muqueuse intestinale telles que la mucoviscidose ou la maladie de Crohn peuvent provoquer une diminution de

l'absorption de la ciclosporine (148). Le Néoral® a été en partie développé pour éviter ce risque de malabsorption.

2.5.2 Facteurs modifiant la distribution (74, 75)

- ***température corporelle***

Une diminution de la température corporelle provoque une baisse de la concentration plasmatique de la ciclosporine et une augmentation de concentration dans les cellules sanguines

- ***hématocrite***

Une variation de l'hématocrite peut provoquer une diminution de la fixation érythrocytaire et donc influencer le rapport ciclosporine érythrocytaire/ ciclosporine plasmatique (73).

- ***concentrations sanguines***

Au delà d'une certaine concentration sanguine, les récepteurs érythrocytaires arrivent à saturation ce qui entraîne également une modification du rapport ciclosporine érythrocytaire/ ciclosporine plasmatique (76).

- ***anomalies du métabolisme lipidique***

Nous avons vu que la ciclosporine était essentiellement liée aux protéines lipidiques. Par conséquent, toute modification du profil lipidique peut engendrer des variations de la forme libre du médicament.

3. Effets indésirables

Les effets indésirables de la ciclosporine se traduisent principalement par une néphrotoxicité, une hypertension artérielle, des troubles digestifs, une hépatotoxicité ou une neurotoxicité. Ces effets sont cependant très variables d'un individu à l'autre, et dépendent notamment de l'exposition de l'organisme au médicament, de la sensibilité du patient et du type de greffe réalisée.

3.1 Atteinte rénale

La ciclosporine peut entraîner deux types d'atteinte rénale : une dysfonction rénale réversible ou une néphrotoxicité chronique.

La dysfonction rénale réversible est fréquente et dose-dépendante: elle est donc atténuée par la diminution des posologies et l'arrêt du traitement (77). En effet, dès la première administration la ciclosporine provoque une vasoconstriction intrarénale au niveau de l'artériole afférente pré-glomérulaire et fait intervenir de nombreux médiateurs, les systèmes nerveux sympathiques et dopaminergiques, les prostaglandines, le monoxyde d'azote et les endothélines. On observera alors une diminution de la clairance de la créatinine, une élévation de la kaliémie et une diminution du magnésium plasmatique. Cet effet peut rendre compte de l'insuffisance rénale aiguë (78).

La néphrotoxicité chronique est, elle, moins fréquente. (5 à 15% des greffés, (79). Elle se traduit par des atteintes histologiques non spécifiques de la ciclosporine telles qu'une tubulopathie avec microcalcifications et inclusions cellulaires, vacuolisation voire atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle en bandes, parfois une artériopathie (80).

3.2 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle apparaît dans les premières semaines de traitement, chez 10 à 80% des greffés d'après la littérature (81). Elle serait due à une perturbation des mécanismes régulateurs au niveau du volume extracellulaire et des résistances périphériques (82). Son apparition et sa gravité sont liées à la prise concomitante de corticoïdes. En général elle répond bien au traitement.

3.3 Neurotoxicité (83)

On peut fréquemment observer des troubles neurologiques mineurs liés à la prise de ciclosporine. Il s'agit le plus souvent de tremblements des mains, de syndromes dépressifs, de paresthésie, de névralgies mais ils peuvent parfois être plus sévères et se traduire par des troubles moteurs, des encéphalopathies avec

coma ou des crises épileptiques dont l'incidence est d'environ 5.5% pour les transplantations de moelle osseuse (84). Ces effets sont liés à la dose administrée et apparaissent dans les premiers jours de traitement.

On peut également observer des cas de vision brouillée, d'ataxie, de troubles du comportement de neuropathies périphériques ou de confusions mentales. Dans la plupart des cas ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement ou après réduction des doses.

3.4 Dysfonction hépatique

L'administration de ciclosporine peut provoquer une élévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques, généralement modérée et non déterminante sur le plan clinique. Elle peut exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement (70).

Cette toxicité est dose-dépendante mais Farthing et al. (85) insistent sur le fait que plusieurs molécules utilisées lors de greffes de moelle osseuse peuvent provoquer des altérations hépatiques et qu'il est donc difficile de les imputer à la ciclosporine seule.

3.5 Hypertrichose

L'hypertrichose est un effet indésirable de faible gravité apparaissant au cours du premier mois de traitement. Elle va se manifester par un développement pileux au niveau de la face, des bras et du dos qui disparaît quelques semaines après l'arrêt du traitement.

3.6 Microangiopathies thrombotiques

La microangiopathie thrombotique est un désordre sévère des microvaisseaux qui peut avoir lieu dans 12,5% des greffes de moelle osseuse (86) . Elle est caractérisée par deux syndromes : le syndrome hémolytique et urémique et le purpura thrombotique thrombopénique.

Cette complication a longtemps été traitée par plasmaphérèse mais celle-ci s'avère finalement inefficace dans la plupart des cas.

3.7 Lymphomes

Un traitement par ciclosporine comme tous les immunosuppresseurs peut entraîner l'apparition d'un lymphome. Cependant il est difficile d'imputer la survenue d'un lymphome suite à une greffe de moelle osseuse à la ciclosporine ou à un autre immunosuppresseur qui a pu être conjointement utilisé lors de traitement antérieurs à la greffe ou du conditionnement pré-greffe.

4. *Choix et adaptation des posologies*

Les posologies recommandées par le Vidal pour une administration par voie orale sont de 6 à 15 mg/kg/j en deux ou trois prises quotidiennes avec diminution progressive vers des doses d'entretien comprises entre 2 et 8 mg/kg/j. Pour une administration par voie intraveineuse, en perfusion continue, la posologie est de 2 à 5 mg/kg et par jour en relayant par la voie orale dès que possible. Le Vidal précise bien que ces posologies sont données à titre indicatif et qu'on peut réaliser des adaptations de posologie en pratiquant des dosages sanguins réguliers.

En effet, on réalise régulièrement des adaptations de posologie basées sur les résultats des dosages sanguins pour différentes raisons :

- pour contrôler la variabilité inter et intra individuelle des paramètres pharmacocinétiques
- pour prévenir des effets indésirables, surtout ceux qualifiés de dose-dépendant
- pour vérifier l'observance du traitement, surtout quand celui-ci est administré par voie orale
- pour prendre en compte les nombreuses interactions médicamenteuses (notamment avec les anti-infectieux)

Ces adaptations de posologies sont donc réalisées pour maintenir les concentrations sanguines efficaces de ciclosporine les plus faibles possibles, pour limiter les effets toxiques ainsi que les risques d'infection post-greffe et de rechutes.

5. Relation entre l'exposition à la ciclosporine et le risque de GVH aiguë

Nous avons vu précédemment qu'une GVHD aiguë sévère peut entraîner la mort du patient mais que les GVHD aiguës modérées et chroniques sont fréquemment associées à une diminution du taux de rechutes chez les patients leucémiques.

On va donc chercher à obtenir une GVHD de grade I ou II chez des patients greffés pour hémopathies malignes, et ce en optimisant les concentrations de ciclosporine. Ces concentrations doivent être suffisantes pour empêcher la survenue de GVHD de grade III ou IV, mais sans toutefois être trop importantes pour permettre la survenue d'une GVHD de grade I ou II (57).

Des études ont déjà été menées pour déterminer les relations entre les concentrations sanguines de ciclosporine et l'incidence de la GVHD. En particulier Martin *et al.* (29) ont montré que plus les concentrations sanguines résiduelles étaient basses pendant les deux premières semaines post-transplantation plus la GVH intervenant lors de la sortie d'aplasie était sévère (tableau VI).

Tableau VI : Concentrations sanguines de ciclosporine et grades de GVH aiguë sévère lors de différentes périodes après la greffe

Period after transplantation	No aGVHD	Grade I	Grade II	Grade III/IV	P (*)
Week 1	101±9	72±9	52±8	53±11	0.001
Week 2	103±8	85±8	70±10	57±10	0.001
Week 1+2	101±8	77±8	61±8	56±10	<0.001
Week the lower (1, 2)	85±6	68±8	52±8	53±10	0.002
7 days before aGVHD		72±7	54±11	49±11	0.052
Transplant → aGVHD		73±7	55±10	50±13	0.067

*P-value associated to linear trend *t*-test.

Tableau issu de Martin *et al.*, (2003)(29)

On dispose donc de valeurs cibles de concentrations sanguines de ciclosporine permettant d'obtenir une GVH modérée chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou l'absence de GVH sans immunosuppression excessive chez les autres patients.

IV. Adaptations de posologies par la méthode bayésienne

1. Intérêt

L'effet d'un médicament n'est pas lié directement à la dose administrée mais à la quantité disponible à un moment donné au niveau de la cible pharmacologique. Cette quantité active peut être reflétée par la concentration sanguine ou tissulaire du médicament, elle même dépendante des paramètres pharmacocinétiques du patient. Rappelons que la ciclosporine présente à la fois une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle mais également intraindividuelle. Si l'on souhaite obtenir des concentrations sanguines actives pour la ciclosporine chez tous les patients et chez un patient donné en fonction du temps, il va donc falloir être en mesure d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels de façon répétée. L'intérêt de la méthode bayésienne d'adaptation des posologies réside dans le fait qu'elle permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels à partir d'un très faible nombre de mesures de concentrations sanguines du médicament. Des posologies adaptées à chaque patient peuvent être déterminées après simulation des concentrations sanguines, ce aussi souvent qu'on le souhaite.

2. Estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels

2.1 Méthode classique de régression non linéaire

Classiquement, on détermine les paramètres pharmacocinétiques d'un patient pour un médicament en réalisant une série de prélèvements sanguins après lui avoir administré ce médicament, afin de tracer un modèle de régression non linéaire simple qui permettra d'objectiver la décroissance des concentrations plasmatiques en fonction du temps (87). Mais cette méthode nécessite beaucoup de prélèvements sanguins et ne tient pas compte de l'erreur faite sur la mesure des concentrations.

2.2 Méthode bayésienne

Pour limiter le nombre de prélèvements, il est possible d'utiliser une information pharmacocinétique provenant d'un certain nombre de patients (une

population) présentant des caractéristiques proches de celles du patient pour lequel les paramètres pharmacocinétiques doivent être déterminés (âge, pathologie, ...).

Le nombre de patient nécessaire pour réaliser une population va dépendre de l'importance de la variabilité pharmacocinétique de la molécule étudiée et du nombre de concentrations sanguines mesurées par patient.

Actuellement les techniques de régression non linéaire citées ci-dessus sont de moins en moins utilisées au profit des techniques bayésiennes d'adaptation de posologie.

Il s'agit là d'une approche statistique d'individualisation des posologies, qui implique un calcul de probabilités conditionnelles issues du théorème de Bayes. Le théorème de Bayes permet de relier les probabilités de certains événements *a priori*, l'acquisition d'une nouvelle information concernant ces événements, et leur probabilités révisées, ou encore *a posteriori*, après la prise en compte de l'information acquise.

Pour estimer cette probabilité, la méthode bayésienne utilise un estimateur « MAP » (Maximum A posteriori Probability), qui prend en compte la différence entre la concentration mesurée et celle prédite par le modèle ainsi que la différence entre les paramètres de l'individu et ceux de la population (c'est-à-dire ceux estimés à partir d'un groupe de patients représentatifs de l'individu). Ces valeurs sont respectivement pondérées par l'incertitude sur la mesure (variance de l'erreur analytique) et par la variance du paramètre de population. Cet estimateur permet de minimiser la fonction objective (FO) suivante (88) :

$$FO = (\sum(C_{mes}-C_{est})^2 / SD^2) + (\sum(P_{pop}-P_{est})^2 / SD^2_{pop})$$

avec C_{mes} = concentrations mesurées

C_{est} = concentrations estimées par le modèle

SD^2 = variance de l'erreur analytique sur les concentrations.

P_{pop} = valeur du paramètre de la population

P_{est} = valeur du paramètre estimé par le modèle pour un individu

SD^2_{pop} = variance du paramètre dans la population.

Cette approche permet, en prenant en compte la variabilité d'origine analytique, d'augmenter la précision et la justesse de l'estimation des valeurs des paramètres pharmacocinétiques.

Il faut cependant préciser que cette méthode ne permet pas de prendre en compte l'erreur sur les doses administrées ou les horaires déclarés des administrations de médicament et des prélèvements sanguins

3. Application à l'adaptation posologique

En pharmacocinétique, le corps est assimilé à un ou plusieurs compartiments suivant le médicament administré. Ces compartiments ont des caractéristiques propres à chaque patient. La distribution et l'élimination de ce médicament sont alors considérés comme le remplissage et la vidange de ce ou ces compartiments.

Le but du contrôle adaptatif des posologies est de déterminer les entrées de ce système (doses à administrer et intervalle entre chaque dose), connaissant les sorties (concentrations sanguines cibles).

Les paramètres pharmacocinétiques individuels estimés par la méthode bayésienne sont utilisés pour simuler les concentrations sanguines pouvant être obtenues pour une dose donnée. Ainsi, il est possible de déterminer pour chaque patient une dose optimale permettant de parvenir à des concentrations sanguines que l'on se sera fixées. Ceci suppose donc de définir au préalable des valeurs de concentrations sanguines cibles associées à une efficacité maximale et une toxicité minimale du médicament.

4. Adaptation posologique de la ciclosporine

La mesure régulière des concentrations sanguines de ciclosporine suivi d'adaptation empirique des posologies est déjà recommandée et réalisée systématiquement pour contrôler son efficacité et son innocuité, en cours de traitement, généralement prolongé. Ce suivi implique donc de multiples prélèvements sanguins.

Par ailleurs nous avons vu qu'il existe une relation entre la concentration sanguine minimale de ciclosporine chez un patient et le développement possible

d'une GVHD, et que cette GVHD peut être souhaitable dans certains cas d'hémopathies malignes.

L'adaptation des posologies par la méthode bayésienne est donc particulièrement indiquée dans le cadre d'un traitement par la ciclosporine. Associée à l'utilisation de concentrations sanguines minimales cibles précises et dépendant de la pathologie sous-jacente à la greffe de moelle osseuse, elle est également en mesure de permettre une meilleure maîtrise de l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte.

4.1 Recueil de données et détermination des paramètres pharmacocinétiques du patient

Chaque nouveau patient greffé va être assimilé à un groupe de patients ayant le même âge, la même pathologie,... représenté par la population pharmacocinétique disponible dans le logiciel USCPACK permettant de réaliser les adaptations bayésiennes des posologies de ciclosporine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la population à laquelle est assimilée le patient ont été préalablement déterminés à l'aide d'un programme non paramétrique de modélisation en pharmacocinétique de population, NPEM2.

L'ensemble des données relatives au patient et à son traitement (doses administrées, concentrations sanguines mesurées, horaires d'administration et de prélèvement) sont colligées dans un fichier informatique par l'intermédiaire du logiciel USCPACK. Un dossier patient est également stocké à la pharmacie sous forme papier et mentionne des données se rapportant au type de greffe et à l'évolution clinique du patient.

4.2 Administration, prélèvements et dosage de la ciclosporine

La ciclosporine est administrée quotidiennement à partir de la veille du jour de la greffe jusqu'à 6 mois après par voie intraveineuse en deux injections de deux heures par jour (vers 8 heures et 20 heures), puis *per os* lorsque l'état clinique du patient le permet (environ 1 mois après la greffe, ce qui correspond à la sortie d'aplasie).

Les prélèvements sanguins sont généralement réalisés le matin (concentration sanguine minimale, plus communément dénommée taux résiduel), sur des tubes contenant un anticoagulant (EDTA). La mesure des concentrations est réalisée selon la méthode Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique à la pharmacie de l'hôpital Debrousse.

4.3 Adaptation de posologie

Ces prélèvements sont accompagnés d'une fiche remplie par le service clinique comportant l'identification du patient, son sexe, son âge, son poids, sa taille, sa créatinémie, son taux d'hémoglobine, précisant s'il présente une insuffisance hépatique ou non et mentionnant l'historique de son traitement (doses et heures d'administration). Cette fiche est présentée sur la figure 3.

Ces informations, ainsi que le résultat de la mesure de concentration sanguine de ciclosporine, sont ensuite utilisées pour estimer les paramètres pharmacocinétiques du patient à l'aide du logiciel USCPACK. Les concentrations sanguines futures sont ensuite simulées en fonction des doses à administrer. Une dose optimale est sélectionnée, permettant d'obtenir la concentration cible déterminée en accord avec le médecin, pour obtenir ou non une GVH.

La dose retenue est ensuite proposée au clinicien par téléphone, et éventuellement discutée en fonction de l'évolution clinique du patient. Un compte-rendu écrit est rédigé, dont une copie figure dans le dossier patient pharmaceutique et l'original est archivé dans le dossier médical.

HCL
Hôpital DEBROUSSE-Service pharmacie 38 57 76 / 34 52 31

**DEMANDE D'ADAPTATION DE POSOLOGIE
DE CICLOSPORINE**

* bon à remplir et à envoyer avec le prélèvement POUR DOSAGE DE CICLOSPORINEMIE

Date: _____ **Etiquette** _____ **Patient:** _____ (ou
Nom+Prénom+service+âge)

Renseignements nécessaires à l'adaptation de posologie

Poids (kg) _____ Taille: (cm) _____ Créat.: _____
($\mu\text{mol/l}$)
Insuff. hépatique: oui non Hb: (g/l) _____

Traitement actuel: IV Per Os (Sandimmun
Néoral)

Historique:

Du (date)	Au (date)	Voie d'administration (si IV: durée de perf.)	Quantité (en mg)	Heures exactes d'administration

Heure **exacte** de la dernière administration: _____ H _____
Heure **exacte** du prélèvement: _____ H _____

Figure 3 : Bon de demande d'adaptation de posologie de ciclosporine

**2^{EME} PARTIE : ÉTUDE COÛT-EFFICACITE DE
L'ADAPTATION BAYESIENNE DES POSOLOGIES
DE CICLOSPORINE EN TRANSPLANTATION DE
MOELLE OSSEUSE PEDIATRIQUE**

I. Objectifs

Rappelons que la réaction du greffon contre l'hôte est une complication de la greffe de moelle osseuse prévenue par la ciclosporine. Celle-ci permet une immunosuppression suffisante pour éviter l'apparition de la GVH.

En outre, la prise en charge d'une GVH sévère peut avoir des conséquences très importantes en terme de coût pour la société et l'hôpital, car elle va entraîner un allongement de la durée d'hospitalisation voire une réhospitalisation, la réalisation d'examens supplémentaires, et l'utilisation de médicaments très coûteux comme les anticorps monoclonaux (notamment Leucotac® ou Zenapax®). Elle peut également parfois nécessiter la mutation du patient en service de réanimation.

Par ailleurs, l'intervalle de concentrations sanguines thérapeutiques cibles de ciclosporine actuellement recommandé par les laboratoires commercialisant les réactifs et les sociétés savantes est très large. Le suivi thérapeutique classique de la ciclosporine consiste à augmenter ou diminuer les posologies par paliers de 5 à 10% si les concentrations sanguines sont différentes des valeurs cibles. Puis, il consiste à vérifier que les concentrations sanguines obtenues se situent dans l'intervalle de valeurs cibles recommandées à l'aide d'une nouvelle mesure de concentration sanguine. De cette façon, une période de plus d'une semaine est parfois nécessaire pour obtenir des concentrations sanguines correctes, temps pendant lequel la sur- ou sous-exposition au médicament se poursuit. De plus, malgré ce suivi, il subsiste 15 à 30% de GVH dites sévères pour l'ensemble des transplantations de cellules souches hématopoïétiques (10, 89-91).

Une autre approche est celle utilisée à l'hôpital Debrousse. Elle consiste à déterminer la posologie optimale pour un patient donné en simulant les concentrations sanguines futures, à partir des paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine (constante d'élimination et volume de distribution) propres à celui-ci. Ceci est réalisé grâce aux techniques bayésiennes qui permettent de combiner l'information provenant d'une population pharmacocinétique à un minimum d'informations concernant le patient (caractéristiques anthropométriques et/ou biologiques et 1 à 3 mesures de concentrations plasmatiques) (88, 92). Les doses sont déterminées à partir de la simulation des concentrations sanguines de ciclosporine devant être situées pour plusieurs jours dans l'intervalle de valeurs

cibles. La durée des écarts à la zone thérapeutique est ainsi limitée dans la mesure où les concentrations cibles sont obtenues très rapidement (moins de 24 heures après le changement de posologie).

Ces adaptations de posologie sont réalisées à la pharmacie de l'hôpital Debrousse à l'aide du logiciel USCPACK, et les résultats sont communiqués aux cliniciens par oral et par écrit.

Par ailleurs, le suivi thérapeutique classique de la ciclosporine a pour objectif de limiter au maximum l'incidence de la GVH quel qu'en soit le grade, et ce en utilisant des valeurs élevées de concentrations sanguines cibles de ciclosporine. De plus, ces valeurs sont situées, comme indiqué plus haut, dans un intervalle large quelle que soit l'indication de la greffe. Cependant, il a été montré que la survenue d'une GVH modérée (grade I ou II) dans les hémopathies malignes permet, par l'effet GVL, de diminuer le risque de rechute d'environ 20%. (93, 94)

En revanche, le suivi thérapeutique de la ciclosporine réalisé à l'hôpital Debrousse est basé sur des valeurs de concentrations cibles optimisées : valeurs faibles pour les hémopathies malignes et plus élevées pour toute autre indication (29) . L'adaptation bayésienne des posologies permet non seulement une meilleure maîtrise de l'incidence des GVH sévères (grade III, IV), mais également des GVH de grades faibles (I et II) chez les patients leucémiques, ainsi que de l'absence de GVH chez les autres. Ce suivi permet également d'éviter l'adjonction d'un deuxième immunosuppresseur.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'impact clinique et économique de la stratégie bayésienne d'adaptation individuelle des posologies par rapport à la stratégie traditionnelle faisant uniquement appel à la subjectivité du clinicien.

II. Matériels et méthodes

1. *Choix de la méthode pharmacoéconomique*

Les études pharmacoéconomiques ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions aux résultats médicaux qu'elles engendrent, en identifiant précisément les ressources médicales consommées par l'ensemble des stratégies mises en œuvre.

La méthodologie repose sur la prise en compte de différents éléments : le type d'analyse, le point de vue de l'analyse, le type de coûts pris en compte et les résultats considérés.

1.1 Les différents types d'évaluation économique (95-98)

1.1.1 Analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts est utilisée lorsque l'on souhaite **comparer deux stratégies qui ne diffèrent que par les coûts qu'elles mettent en œuvre**, c'est à dire lorsque elles présentent la même efficacité.

L'objectif va être de prouver qu'une stratégie est moins coûteuse qu'une autre, en recensant les différents coûts engagés et évités par chacune d'entre elles. Il faut au préalable avoir vérifié que leur efficacité, leurs effets indésirables et leur impact sur la qualité de vie du patient sont équivalents, ce qui est rare en pratique.

Les résultats sont exprimés en unités monétaires (euros).

1.1.2 Analyse coût-efficacité

Le rapport coût-efficacité est le rapport entre le coût d'une stratégie (selon un point de vue donné) et les effets de cette stratégie sur la santé exprimés en unités physiques (par exemple en mm de mercure si on cherche une amélioration de la pression artérielle ou en années de vie gagnées).

Ce type d'analyse va être utilisé lorsque l'on cherche à **déterminer quelle stratégie est la plus efficace entre deux stratégies pour un coût donné** ou lorsque **l'on cherche à atteindre un objectif thérapeutique au moindre coût**.

L'analyse coût-efficacité va permettre de déterminer quel coût est nécessaire et suffisant pour obtenir un niveau déterminé d'efficacité. Il faut donc avoir défini au préalable une stratégie de référence par rapport à laquelle on comparera la ou les autres stratégies.

Les résultats vont être exprimés en coût par unité physique d'effet.

1.1.3 Analyse coût-utilité

Ce type d'analyse est un cas particulier d'analyse coût-efficacité. Là, le coût d'une stratégie thérapeutique est comparé à l'amélioration de la santé résultant de cette stratégie, exprimée en années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (AVAQ, ou QALY « Quality Adjusted Life-Year »). Cette qualité de vie n'est pas du tout exprimée de la même façon suivant les patients car un état de santé similaire peut avoir un impact très différent sur leur vie : décider d'amputer un patient d'un doigt n'aura pas la même conséquence pour lui s'il est commerçant ou pianiste professionnel.

Les résultats vont donc être exprimés en coût par QALY gagné.

1.1.4 Analyse coût-bénéfice

Les analyses coût-bénéfice permettent une approche globale des stratégies envisagées, pour pouvoir **définir et comparer le bénéfice issu de chacune d'entre elles**. Ce bénéfice prend en compte les années de vie gagnées, la qualité de vie... et est valorisé en termes monétaires, ce qui peut être critiquable car relativement subjectif. Cette valorisation peut être exprimée selon 3 approches. L'approche dite du capital humain, consiste à déduire la valeur du revenu espéré actualisé (donc dépendant de la productivité de la personne). L'approche par les préférences révélées est fondée sur les préférences individuelles concernant l'échange d'une augmentation (ou diminution) d'un risque de santé contre une augmentation de revenu. Enfin, l'approche par les préférences déclarées de la prédisposition à payer consiste à proposer aux personnes interrogées différentes hypothèses (scénarii), en leur expliquant les bénéfices engendrés, puis à leur demander combien seraient-elles prêtes à payer au maximum pour ce programme.

Les résultats seront donc exprimés en unités monétaires.

1.1.5 Type d'analyse utilisé dans notre étude

Notre étude porte sur deux stratégies qui ne sont pas équivalentes en terme d'efficacité : l'analyse de minimisation des coûts ne va donc pas être envisagée.

Par ailleurs, nous ne pouvons pas utiliser d'analyse coût-utilité car les résultats ne sont pas exprimables en terme de QALY : des études ont été envisagées chez les enfants afin de mettre au point des outils d'évaluation de leur qualité de vie. Elles n'ont pas pu aboutir car il est difficile de leur faire exprimer un jugement de valeur reproductible dans le cadre de représentations de la maladie différentes de celles de l'adulte. De plus, le concept de qualité de vie n'est pas compréhensible par les enfants de tous âges.

L'analyse coût-bénéfice ne peut pas être envisagée car il est impossible de proposer les deux stratégies au choix des patients. De plus, l'application d'une stratégie ou l'autre dépend de chaque hôpital et pour un même hôpital une seule stratégie est utilisée et est alors réalisée systématiquement. Par ailleurs, si un choix avait été possible, il n'aurait probablement pas été celui de l'enfant mais celui de ses parents.

L'objectif de notre étude étant de comparer le rapport entre les coûts et les résultats thérapeutiques engendrés par l'adaptation bayésienne des posologies avec concentrations cibles optimisées à celui incombant au suivi standard avec adaptation empirique des posologies, l'outil le plus adapté est donc une étude coût-efficacité.

1.2 Point de vue de l'analyse

Une étude pharmaco-économique peut être envisagée suivant différents points de vue : celui du patient, celui du payeur (assurance maladie, collectivités locales), celui de l'hôpital et celui de la société. Par conséquence, les ressources consommées ne seront pas comptabilisées et valorisées de la même façon : si on prend le point de vue du patient, on considèrera les frais qui ne lui sont pas remboursés alors que du point de vue de l'hôpital on ne comptabilisera que les coûts hospitaliers.

Le point de vue de la société prend en compte les ressources utilisées pour le traitement d'un patient mais aussi le manque à gagner correspondant par exemple

au nombre de journées de travail perdues. Réaliser une étude selon ce point de vue n'aurait pas été réalisable matériellement.

Pour notre étude, nous cherchons à montrer les bénéfices engendrés au sein de l'hôpital Debrousse par l'utilisation de l'adaptation des posologies avec concentrations cibles optimisées au lieu de l'adaptation empirique des posologies. Cette étude s'adresse en particulier à la direction des Hospices Civils de Lyon (HCL), car elle permet de visualiser les enjeux cliniques et économiques du maintien (voire du développement) de l'activité d'adaptation pharmacocinétique de posologie. Le point de vue de l'analyse (la perspective envisagée) est donc celui de l'hôpital.

1.3 Les coûts à prendre en compte

Les coûts à inclure dans une étude pharmacoéconomique sont de trois types.

1.3.1 Les coûts directs

Ils correspondent aux ressources directement imputables à la stratégie thérapeutique. Ils sont liés à l'utilisation de ressources médicales comme des médicaments, des analyses, des consultations, des examens,... ou non médicales comme des aides à domicile, l'aménagement de son habitation, les transports,...

1.3.2 Les coûts indirects

Ils correspondent aux conséquences négatives indirectement provoquées par la pathologie ou son traitement. Ils sont surtout liés à la perte de productivité du malade et de son entourage (jours de travail perdus, moindre efficacité,...). Ces coûts ne sont donc pas à prendre en compte dans une analyse réalisée du point de vue de l'hôpital.

1.3.3 Les coûts intangibles

Il s'agit des coûts les plus difficiles à quantifier en valeur monétaire. Ils représentent les conséquences sociales ou psychologiques comme le stress, l'anxiété, induites par la pathologie ou son traitement (perte de cheveux lors d'une chimiothérapie...). Il s'agit là de valoriser le préjudice psychologique subi par le

patient ce qui est extrêmement difficile et l'est d'autant plus chez des enfants, c'est pourquoi ce type de coût est rarement pris en compte.

2. Stratégies comparées dans l'étude

Dans cette étude, nous avons comparé la stratégie thérapeutique de l'hôpital Debrousse d'adaptation bayésienne des posologies de ciclosporine (stratégie A) à une stratégie « de référence » d'adaptation empirique des posologies (stratégie B).

2.1 Stratégie A, de l'hôpital Debrousse

Des études ont montré une corrélation entre les concentrations sanguines de ciclosporine obtenues lors des deux premières semaines post-greffe et la sévérité de la GVH induite. (99). La stratégie A utilise les résultats de cette étude en mettant l'accent sur le suivi thérapeutique de la ciclosporine lors des premières semaines suivant la transplantation : elle s'attache à obtenir des valeurs précises de concentrations sanguines de ciclosporine durant cette période afin de contrôler l'incidence et la sévérité de la GVH chez un patient donné. Dans tous les cas, on cherche à éviter la survenue d'une GVH sévère mais on peut souhaiter la survenue d'une GVH modérée dans le cas des hémopathies malignes (effet GVL).

La stratégie thérapeutique de l'hôpital Debrousse consiste à adapter systématiquement les posologies de ciclosporine administrée dans le cadre de greffe de moelle osseuse pédiatrique par la méthode bayésienne, méthode permettant d'obtenir rapidement des concentrations cibles fixées préalablement, à partir d'une seule mesure de concentration sanguine de ciclosporine. Cela permet d'obtenir dans la majorité des cas l'effet souhaité déterminé au préalable pour un patient.

Les résultats cliniques obtenus avec ce type de suivi thérapeutique ont été chiffrés par ailleurs et ont été utilisés dans cette étude pour définir l'incidence des GVH sévères qu'il est raisonnable d'attendre avec la stratégie A. Ces résultats avaient été obtenus à partir des observations concernant les enfants ayant subi une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le service d'hématologie de l'hôpital Debrousse entre novembre 1999 et octobre 2004, soit une

centaine d'enfants. Afin d'obtenir une cohorte de patients homogènes, avaient été sélectionnés uniquement les patients :

- transplantés à partir de moelle osseuse uniquement. Les greffes à partir de sang de cordon ou de cellules souches périphériques ont été exclues car elles peuvent influencer l'incidence de la GVH sévère : les premières du fait de l'adjonction de corticoïdes, les secondes, du fait d'une richesse plus importante du greffon
- n'ayant pas reçu d'autres immunosuppresseurs autres que la ciclosporine de dans le cadre de la prophylaxie de la GVHD.

2.2 Stratégie B, empirique

La stratégie B est la stratégie « empirique » d'adaptation des posologies de ciclosporine dans les greffes de moelle osseuse pédiatriques. Comme nous l'avons déjà expliqué, elle consiste à diminuer ou augmenter les posologies par paliers de 5 à 10% puis à vérifier que les concentrations sanguines sont correctes (situées dans un intervalle de valeurs cibles). Cette stratégie est appliquée dans la majorité des établissements de soins, mais elle nécessite un délai avant d'obtenir la posologie optimale pour un patient donné.

Les résultats cliniques obtenus avec ce type de suivi thérapeutique n'ont pas pu être observés concrètement dans la mesure où, à l'hôpital Debrousse, seule la méthode bayésienne est utilisée depuis 1998 pour adapter les posologies. Nous n'avons pas utilisé les données antérieures à 1998, dans la mesure où les pratiques de transplantation évoluent rapidement. Nous avons donc estimé l'incidence des GVH sévères qu'il est raisonnable d'attendre avec la stratégie B à partir des études publiées. Les études concernant les greffes de moelle osseuse sont essentiellement rapportées dans les revues Bone Marrow Transplantation, Leukemia, British Journal of Hematology ou Blood, revues faisant parties de toutes celles incluses dans la base de données Medline. C'est pourquoi nous utiliserons des données de la littérature issues d'une recherche sur MEDLINE.

L'origine des valeurs de référence pour l'incidence des GVH sévères est différente pour les deux stratégies, ce qui peut induire un biais de comparaison. De

ce fait, le pourcentage de GVH sévère observé pour la stratégie B fera l'objet d'une analyse de sensibilité.

2.3 Autres comparaisons envisageables

Il aurait été préférable de comparer les pratiques en terme d'adaptation de posologies au sein du même hôpital, avant la mise en place de stratégie bayésienne d'adaptation de posologies et après celle-ci (en 1998), bien que ce type de comparaison soit sujet à caution. En effet, cette comparaison n'aurait pas été exempte de biais du fait de l'évolution rapide des techniques de greffes de moelle osseuse.

Il aurait été méthodologiquement plus correct d'obtenir l'incidence des GVH sévères pour les deux stratégies par l'intermédiaire d'un essai clinique comparatif randomisé et prospectif. Cependant, cela n'a pas été réalisable d'un point de vue matériel dans le temps imparti. D'autre part, la randomisation entre les deux stratégies n'aurait pas été possible dans la mesure où les cliniciens ne souhaitaient pas revenir aux pratiques empirique pour des raisons éthiques. En effet, bien qu'aucune étude clinique n'ait objectivement démontré la supériorité de la stratégie d'adaptation bayésienne des posologies, ils en reconnaissent intuitivement l'intérêt du fait de résultats cliniques encourageants.

Nous aurions également pu envisager de comparer l'efficacité de la stratégie de l'hôpital Debrousse à celle d'adaptation empirique de posologie réalisée dans d'autres hôpitaux pédiatriques en France.

D'un point de vue matériel, ce travail n'aurait pas été réalisable dans le temps imparti.

La réputation de l'hôpital Debrousse n'étant plus à faire en pratique de greffe de moelle osseuse, les enfants viennent de toute la France pour être traité à Lyon. On peut imaginer par exemple que les cas les plus graves sont adressés à l'hôpital Debrousse et que les autres restent dans leur région d'origine : la comparaison de l'efficacité de ces deux stratégies serait alors biaisée.

3. Analyse économique :

Les chiffres présentés dans les résultats sont arrondis à l'euro près dans un souci de simplification, mais tous les calculs ont été fait avec les décimales.

3.1 Coût de la mise en œuvre de la stratégie

Le coût de mise en œuvre de la stratégie A comprend le coût des prélèvements et des dosages de ciclosporine ainsi que le coût en personnels réalisant les adaptations de posologies.

3.1.1 Coût des prélèvements et des dosages de ciclosporine

Etant donné qu'à l'hôpital Debrousse les dosages sont réalisés deux à trois fois par semaine et que leur fréquence varie de une fois par jour à une fois par semaine dans les autres établissements de soins, selon la pathologie, l'état du patient et les pratiques du médecin, la fréquence des dosages peut être considérée comme équivalente dans les deux stratégies. Par conséquent, les coûts des prélèvements sanguins et des dosages de ciclosporine peuvent être négligés, puisque équivalents.

3.1.2 Coût des adaptations de posologies de ciclosporine

Le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine nécessite du matériel informatique et du personnel pour réaliser les adaptations de posologies.

Le matériel informatique utilisé n'est pas dédié aux adaptations de posologies de la ciclosporine, et n'est pas fourni pas les HCL (matériel personnel), on peut donc en négliger le coût.

Concernant le personnel nécessaire, la pharmacie de l'hôpital Debrousse nous a fourni les calculs du temps pharmaceutique dédié aux activités de pharmacie clinique en hématologie, comprenant les calculs des temps interne et temps praticien hospitalier nécessaire aux adaptations de posologies de la ciclosporine ainsi que le nombre d'adaptations réalisées par an. Il a ainsi été calculé que les adaptations posologiques de ciclosporine nécessitaient 0.6 équivalent temps plein de pharmacien praticien hospitalier, soit 61374 euros par an, et 1.5 équivalents temps plein d'interne

en pharmacie, soit 49604 euros par an. Le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine coûte donc, à l'hôpital Debrousse 110978 soit environ 111000€ annuels.

Ces calculs figurent sur un document interne à la Pharmacie de l'hôpital Debrousse disponible auprès de Nathalie Bleyzac.

3.2 Evaluation des surcoûts liés à la GVH sévère

Evaluer les surcoûts liés aux GVH sévères (grade III ou IV) consiste à faire la différence entre le coût de la prise en charge d'un patient ayant présenté une GVH sévère, et celui d'un patient n'ayant pas subi de réaction du greffon contre l'hôte. L'étape préliminaire a donc été d'évaluer ces deux coûts.

Réaliser ce travail pour tous patients ayant été greffés à Debrousse aurait été matériellement impossible : nous avons donc constitué un échantillon de 10 patients ayant subi une greffe de moelle osseuse à l'hôpital Debrousse entre 2001 et fin 2004, 5 n'ayant pas présenté de GVH et 5 ayant présenté une GVH sévère de grade III ou IV. Seuls les patients ayant présenté une GVH sévère ont été sélectionnés de manière non exhaustive en raison du faible nombre de patients dans ce cas là (il s'agit en fait de la totalité des patients qui ont présenté une GVH sévère non souhaitée), les autres ont été retenus par tirage au sort.

L'étude comparant deux stratégies d'adaptation des posologies d'un médicament administré dès la veille de la greffe (ciclosporine), les ressources prises en compte ont été, pour chaque patient, celles consommées à partir de la veille de la greffe.

Une moyenne des ressources consommées par les patients selon le stade de GVH présenté a ainsi été établie et considérée comme généralisable à l'ensemble des patients car les thérapeutiques et les moyens mis en œuvre pour la prise en charge et le suivi de l'effet indésirable sont constants au sein de l'hôpital Debrousse. Des variations inter-patients étant possibles, en particulier concernant la durée de l'effet indésirable, la durée d'hospitalisation peut varier également d'un patient à l'autre. C'est pourquoi ce paramètre a été pris en compte dans l'analyse de sensibilité.

Compte tenu de la perspective adoptée, celle de l'hôpital, seuls les coûts directs ont été pris en compte, soit les frais de séjours hospitaliers, les médicaments, nutrition parentérale et produits sanguins administrés ainsi que les examens paracliniques réalisés et les frais inhérents aux adaptations bayésiennes de posologie pour la stratégie Debrousse.

Les détails des coûts et les modalités de calcul sont présentés ci-après.

3.2.1 Frais de séjour hospitaliers

Les frais de séjours hospitaliers comprennent les frais hôteliers ainsi que les frais liés au personnel et les coûts de structure.

Les frais de séjour hospitalier ont été calculés en multipliant le nombre de jours passés dans le service d'hématologie ou de réanimation par le coût d'une journée.

Les durées de séjours ont été obtenues à l'aide des dossiers patients. Concernant le coût d'une journée d'hospitalisation, différentes méthodes de calculs étaient envisageables :

- ***Utiliser le prix de journée facturé par l'hôpital***

Ce « prix de journée » est le prix facturé au patient, mais ne correspond pas au coût d'une journée d'hospitalisation. C'est un tarif fixé par arrêté ministériel variant entre autre en fonction du nombre d'actes chirurgicaux et du caractère intensif ou non des soins. Ce tarif n'est donc pas propre aux patients du service d'hématologie, et encore moins aux patients ayant subi une greffe de moelle osseuse. Nous n'avons donc pas utilisé ce « prix » de journée.

- ***Réaliser une étude de micro-costing***

Cette méthode est à l'opposé de la méthode précédente en terme de précision. En effet, ce type d'étude basé sur le recensement de toutes les ressources consommées (en terme de matériel, de personnel, et même d'alimentation...) est extrêmement précis. Mettre en place une étude de ce type aurait été fastidieux, voire impossible du fait de l'ancienneté de certains patients pris en compte : nous n'avons donc pas utilisé cette méthode.

- **Utiliser le prix de journée par maladie**

Le Programme de Médicalisation du Système d'Information est un programme national mis en place en 1991 pour permettre l'évaluation et l'analyse de l'activité de chaque établissement de santé. Son fonctionnement est complexe mais il permet, entre autre, de regrouper chaque patient à un Groupe Homogène de Malades (GHM), pour lesquels des frais moyens d'hospitalisation sont calculés.

Cette méthode de calcul nous a semblé la plus juste, nous avons donc pris en compte les données disponibles sur le site de l'Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation (100).

Le coût d'une journée d'hospitalisation a ainsi été calculé à partir du Groupement Homogène de Séjour « allogreffe de cellules souches hématopoïétiques » indiqué dans le référentiel des coûts 2003. Par souci de simplification, le prix de journée enfant a été considéré comme équivalent à l'adulte étant donné que la différence est très faible comparé au montant total lié à l'allongement de la durée d'hospitalisation. Il a été calculé à partir du coût 2004 de référence pour le GHM « Allogreffe de cellules souches hématopoiétiques » (n°27Z02Z, fichier EMC 2002) auquel a été retranché le coût forfaitaire de dépenses médicales et pharmaceutiques puisque recalculé à partir des dossiers patients, et divisé par la durée moyenne de séjour, soit : $(64000 - 2636)/41.49 = 1479$ euros.

Pour les autres ressources consommées, le recensement a été réalisé selon une méthode de micro-costing dans la mesure du possible.

3.2.2 Coût des médicaments

Tous les médicaments utilisés pour la prise en charge des greffes de moelle osseuse et particulièrement en cas de GVH ont été recensés à partir des dossiers de patients. Puis, à partir de l'expérience des médecins et pharmaciens, nous avons éliminé ceux dont l'utilisation, la durée d'utilisation et les posologies étaient indépendantes de la survenue d'une GVH (antibioprophylaxie, bains de bouches, rinçures,...). En particulier, la plupart des antibiotiques n'ont pas été retenus car du fait de l'immunosuppression, ils sont administrés en prophylaxie des infections bactériennes et sont systématiquement prescrits dès la survenue de fièvre.

La survenue d'une GVH sévère nécessite l'augmentation des posologies d'immunosuppresseurs, ce qui favorise les infections virales : les traitements antiviraux curatifs ont donc été retenus contrairement à ceux utilisés en prophylaxie.

Les médicaments recensés sont donc ceux :

- dont l'utilisation est liée à la survenue d'une GVH (Acm...)
- dont la durée d'utilisation est influencée par la présence d'une GVH
- dont les posologies changent en fonction de la présence et du stade de la GVH le cas échéant

Ces médicaments ont été recensés jusqu'à la sortie définitive du patient de l'hôpital, et comptabilisés à l'aide d'un tableau VII ci-après.

Tableau VII : Prix des médicaments à l'unité (en euros)

(PUMA : prix unitaire moyen annuel)

NOM DE L'ENFANT :

MEDICAMENTS	Dosage	Unité	Voie	PUMA (€)	J1	J2	...	Quantité administrée	Coût total
Acide folinique	5mg	gel	per os	0,23464285					
	5mg	amp	inj	0,3573					
	25mg	gel	per os	0,76290062					
	25mg	amp	inj	0,90806151					
	50mg	amp	inj	1,32295257					
Atarax	100 mg	amp	inj	0,4722					
	25 mg	cp	per os	0,0745					
	100 mg	cp	per os	0,1068888					
	0,4/200ml	sirop	per os	1,6					
Atropine	0,25 mg	amp	inj	0,049					
	0,5 mg	amp	inj	0,051					
	1mg	amp	inj	0,0418					
Azantac (ranitidine)	150	cp	per os	0,18866666					
	300	cp	per os	0,37535714					
	50/2ml	amp	inj	0,18376					
Cymevan	500	flacon	inj	49,571					
	250	gel	per os	3,84523808					
Creon	12000ui	gel	per os	0,00756664					
	25000ui	gel	per os	0,0194					
Dexamethasone	4mg	amp	inj	0,04360042					
	20mg	flacon	inj	0,82635293					
Fentanyl	0,1mg	amp	inj	0,23080781					
	0,5mg	amp	inj	0,51025					
HSHC	100mg	flacon	inj	1,3262					
Hypnovel	5 mg	amp 1ml	inj	0,388					
	5 mg	amp 5ml	inj	0,40816666					
	50mg	amp 10ml	inj	2,3483333					
Imurel (azathioprine)	50mg	cp	per os	0,3083333					
	50mg	flacon	inj	23,822222					
Ketalar (ketamine)	1%	amp 5ml/50mg	inj	0,8168					
	5%	amp 5ml/250mg	inj	1,5536					
Lasilix (furosémide)	20	cp	per os	0,0172					
	20mg	amp 2ml	inj	0,0887					
	40mg	cp	per os	0,01864451					
	60mg	gel retard	per os	0,1027					
	60ml	flacon	per os	6,14647058					
	250	amp	inj	0,428					
	500mg	cp	per os	0,7518					
Leukotac	5mg	amp	inj	250,1446666					
Loxen	10 mg	amp	inj	0,85625881					
	20 mg	cp	per os	0,0923665					
	50mg LP	cp	per os	0,12758333					
Lymphoglobuline	100mg	flacon	inj	66,054958					

MESNA (uromitexan)	400mg	amp	inj	1,2353333					
Methotrexate	2,5mg	cp	per os	0,129					
	50mg	flacon 2ml	inj	1,736					
	500 mg	flacon 2ml	inj	12,906					
	5000mg/50ml	flacon	inj	49,008					
Mopral	10mg	gel	per os	0					
	20 mg	gel	per os	0					
	40 mg	flacon	inj	0					
Morphine	10mg	amp	inj	0,23111271					
Narcan	1mg	amp	inj	0,564					
Nimbex	5mg	amp	inj	2,87917389					
	10mg	amp	inj	5,292					
	150mg	flacon	inj	46,6954545					
Néoral	100mg/ml	flacon	per os	193,674999					
	10mg	caps	per os	0,43429998					
	25mg	caps	per os	1,0251666					
	50mg	caps	per os	2,0017499					
	100mg	caps	per os	3,9061666					
Nubain	20	amp	inj	0,3678					
Pavulon	4mg	amp	inj	1,0893333					
Perfalgan	1g	amp	inj	1,61316667					
	500mg	amp	inj	1,03309258					
Plitican	50mg/2ml	amp(2ml)	inj	0,5105					
Prednisolone	125mg	flacon	inj	1,73					
Profenid	5mg	gel	per os	0,08104166					
	100mg	cp	per os	0,08111111					
	100mg	amp	inj	0,65286292					
	100mg	flacon	inj	0,5915					
	100mg	suppo	rectale	0,17583333					
	150mg	cp	per os	0,1788					
	200mg LP	gel	per os	0,28					
Rocephine	250mg	amp	inj	1,02130434					
	500mg	amp	inj	1,228333					
	1g	amp	inj	1,3784					
	2g	amp	inj	4,07971427					
Smecta	3g	sachet	per os	0,0305					
Solumedrol	4mg	cp	per os	0,03892023					
	20/2ml	flacon 2ml	inj	0,4084					
	40/2ml	flacon 2ml	inj	0,4594					
	40mg/1ml	flacon	inj	1,56999996					
	80mg/2ml	flacon	inj	2,03062091					
	120/2ml	flacon 2ml	inj	0,8675					
	500mg	flacon	inj	4,237					
Solupred	1mg/ml	flacon	per os	1,35					
	5mg	cp orodisp	per os	0,03423333					
	20 mg	cp orodisp	per os	0,0732					
Spasfon	40 mg	amp	inj	0,243					
		suppo		0,108					
		cp	per os	0,037					
Sufenta	0,010mg	amp	inj	0,64553333					
	0,050mg	amp	inj	2,2909499					
	0,250mg	amp	inj	6,2548					
Synercid	500mg	flacon	inj	54,4188125					
Targocid	100mg	flacon	inj	9,44439999					

	200mg	flacon	inj	18,489125				
	400mg	flacon	inj	36,0719167				
Tercian	25mg	cp	per os	0,104				
	40mg/ml	flacon	per os	4,74				
	100mg	cp	per os	0,27221297				
Thymoglobuline	25mg	flacon	inj	128,942119				
Tranxène	20 mg	amp	inj	0,7145				
	5 mg	gel	per os	0,0426999				
	10 mg	gel	per os	0,05444				
	50mg	cp	per os	0,17424923				
	50mg	flacon	inj	0,8165				
Valium	1%	flacon	per os	1,41217763				
	2mg	cp	per os	0,0139				
	5mg	cp	per os	0,02241999				
	10mg	cp	per os	0,03356927				
	10mg	amp	inj	0,18714				
Visceralgine	5 mg/2 ml	amp	inj	0,154				
	50 mg	cp	per os	0,044666				
	forte noramide	inj	amp	0,206				
	20	suppo		0,05137532				
Vistide	375mg	flacon	inj	902,77875				
Xylocaïne	2%	seringue	inj	8,709				
	5%	flacon	inj	1,364				
Zophren	4mg/2ml	amp	inj	1,8684499				
	4mg	cp lyo	per os	1,289				
	8mg	cp lyo	per os	1,4785				
Zenapax	25mg	amp	inj	344,46				
								TOTAL

3.2.3 Nutrition parentérale

Lors d'une greffe, les patients sont très affaiblis et présentent souvent des mucites rendant leur alimentation difficile, c'est pourquoi ils sont généralement nourris pendant quelques semaines à l'aide de poches d'alimentation parentérale. Mais la survenue d'une GVH sévère, en particulier digestive, rend impossible la reprise d'alimentation par voie naturelle ce qui prolonge la durée d'alimentation par voie parentérale. Les coûts liés à l'alimentation parentérale ont donc été pris en compte.

Ces coûts ont été calculés en multipliant le coût moyen d'une poche d'alimentation par le nombre de poches administrées à chaque patient. En effet, étant donné que la composition des poches varie d'un jour à l'autre, mais que le coût global par patient est plus constant, il était donc plus pertinent d'utiliser le coût moyen d'une poche d'alimentation parentérale. Celui-ci comprend le coût des solutés

mais aussi ceux du matériel nécessaire à la fabrication et aux contrôles de qualité physicochimiques et bactériologiques. Il a été fourni par l'unité de fabrication de nutrition parentérale de la pharmacie de l'hôpital Debrousse et représente 22,23 euros par poche pédiatrique.

3.2.4 Examens paracliniques

Tous les examens paracliniques réalisés pour chaque patient ont été pris en compte. En effet, ils sont tous soit directement liés à la présence d'une GVH (ex : biopsie), soit indirectement liés (dus aux infections provoquées par l'immunodépression prolongée), ou alors leur fréquence augmente lors de la survenue d'une GVH (ex : mesure de la bilirubinémie).

Ces examens sont des examens radiologiques, biochimiques, hématologiques, bactériologiques et virologiques, ou des biopsies tissulaires.

Chaque laboratoire (radiologie, biochimie, hématologique, bactériologique et virologique), utilise des logiciels récapitulant les examens réalisés pour chaque patient ainsi que les résultats. Le recensement de tous les examens réalisés pour chaque patient a donc pu être établi à l'aide de ces outils. Néanmoins, avant 2003, la transmission informatisée des résultats n'était pas disponible pour certains laboratoires : pour quelques patients, il a été nécessaire de les comptabiliser à partir des imprimés archivés dans leur dossier.

Le coût moyen d'une biopsie a été calculé en recensant tous les actes (anesthésie générale, acte chirurgical, acte anatomo-pathologique) et le matériel nécessaire à sa réalisation (médicaments anesthésiques, dispositifs médicaux stériles).

Les services ont par ailleurs fourni la nomenclature et la cotation de chaque acte, ainsi que la valeur du B pour la biochimie, la bactériologie, l'hématologie et la virologie, permettant ainsi de calculer le coût de chaque acte.

Ces coûts sont présentés dans les tableaux VIII, IX et X.

La radiologie a fourni directement le coût de chaque examen pour chaque patient.

Tableau VIII : Prix des actes en biochimie, hématologie

	Nbre de B	Coût du B en €	Coût total en €	Nbre examens	Coût final en €
Biochimie					
iono créat	50	0,27	13,5		
bilirubine	20	0,27	5,4		
albumine	10	0,27	2,7		
TA (TGO+TGP)	25	0,27	6,75		
PAL ou GGT ou LDH	20	0,27	5,4		
PAT+GGT	40	0,27	10,8		
TA+PAL+GGT	70	0,27	18,9		
5'nu	40	0,27	10,8		
amylase	30	0,27	8,1		
électrophorèse des protéines	60	0,27	16,2		
Zn	100	0,27	27		
Ca ionisé	60	0,27	16,2		
acide lactique	30	0,27	8,1		
ammoniémie	50	0,27	13,5		
iono urinaire	30	0,27	8,1		
cytologie urinaire	25	0,27	6,75		
Mg	15	0,27	4,05		
bilan lipidique	15	0,27	4,05		
potassium	15	0,27	4,05		
préalbumine	35	0,27	9,45		
Ac antigliadine	70	0,27	18,9		
Hématologie					
hemogramme	90	0,27	24,3		
réticulocytes	25	0,27	6,75		
hémostase (TP+TCA+Fib+TT+DD+CS)	140	0,27	37,8		
facteurs prothrombiniques	60	0,27	16,2		
Fibrinogène	20	0,27	5,4		
temps reptilase	20	0,27	5,4		
caryotype moelle	400	0,27	108		
Caryotype sg	400	0,27	108		
myelogramme	100	0,27	27		
Autre					
IG A, G ou M	35	0,27	9,45		
2lg	70	0,27	18,9		
3lg	105	0,27	28,35		
CRP	40	0,27	10,8		
C3	35	0,27	9,45		
C4	35	0,27	9,45		
GDS	89	0,27	24,03		

TOTAL en €

Tableau IX : Prix des actes en bactériologie

	Nbre de B	Coût du B en €	Coût total en €	Nbre examens	Coût final en €
Gencive quantitative	100	0,27	27		
Coproculture quantitative	180	0,27	48,6		
Urines de patient appareillé	120	0,27	32,4		
Urines	70	0,27	18,9		
Cathéter	150	0,27	40,5		
Orifice cathéter	120	0,27	32,4		
Hémoculture	85	0,27	22,95		
Peau, phanères	110	0,27	29,7		
LBA	200	0,27	54		
Plaie	120	0,27	32,4		
Péri anal	120	0,27	32,4		
Sphère ORL (nez, gorge,...)	100	0,27	27		
Sécrétions broncho-pulmonaires	200	0,27	54		
Supplément hémoculture positive	40	0,27	10,8		
Liquide de ponction	200	0,27	54		

TOTAL en €	
------------	--

Tableau X : Prix des actes en virologie

	Nbre de B	Coût du B en €	Coût total en €	Nbre examens	Coût final en €
Sérologie					
Poliovirus 1+2+3	150	0,27	40,5		
ADC ADV FC-Recherche ADV	30	0,27	8,1		
Sérologie EBV	190	0,27	51,3		
Sérologie ADV	70	0,27	18,9		
Sérologie CMV	180	0,27	48,6		
Sérologie HSV	210	0,27	56,7		
Diagnostic direct					
MCV-Culture tous virus	200	0,27	54		
CTVS-Culture de virus (selles)	200	0,27	54		
CCML-Culture CMV (rapide)	150	0,27	40,5		
CHSV-Culture s'Herpes simplex virus	150	0,27	40,5		
CCMLLG-Culture CMV (longue)	150	0,27	40,5		
CMR-Culture Mycoplasme	60	0,27	16,2		
DGA-Recherche virus grippal A (EIA)	70	0,27	18,9		
DGB-Recherche virus grippal B (EIA)	70	0,27	18,9		
DRSF-Recherche de VRS (IF)	40	0,27	10,8		
VRSBM-Recherche VRS	450	0,27	121,5		
DPAR-Recherche de Parainfluenza (EIA)	70	0,27	18,9		
Recherche VRS (EIA)	70	0,27	18,9		
DADF-Recherche d'Adenovirus (IF)	40	0,27	10,8		
DADS-Recherche d'adénovirus (selles-EIA)	70	0,27	18,9		
DROT-Recherche de rotavirus (EIA)	70	0,27	18,9		
DHSF-Recherche Herpes Simplex (IF)	40	0,27	10,8		
DHSV- Recherche Herpes simplex (EIA)	70	0,27	18,9		
DVZV-Recherche varicelle-Zona (IF)	40	0,27	10,8		
MPBM-Recherche mycoplasme(PCR)	250	0,27	67,5		
CPBM-Recherche Chlam.(PCR)	100	0,27	27		
ADBQ-Racherche ADV(PCR)	600	0,27	162		
CMBQ-Quantification ADN CMV	600	0,27	162		
CMBM-Recherche de CMV(PCR)	300	0,27	81		
HSBM-Recherche Herpes simplex (PCR)	300	0,27	81		
VZBM-Recherche de VZV(PCR)	300	0,27	81		
EBBM-Recherche de EBV (PVR)	300	0,27	81		
H6BM-Recherche HHV 6 (PCR)	300	0,27	81		
RVBM-Recherche de Rhinovirus (PCR)	450	0,27	121,5		
EVBM-Recherche d'Enterovirus (PCR)	450	0,27	121,5		

TOTAL en €	
-------------------	--

3.2.5 Produits sanguins stables (PSS) et labiles (PSL)

La liste des produits sanguins stables (albumine, immunoglobulines...) administrés à chaque patient durant son séjour à l'hôpital a été obtenue en consultant les listes d'administrations par patient fournies par le logiciel de traçabilité GEST'TRACE de la pharmacie.

Les produits sanguins labiles (Concentré de Plaquettes Activées (CPA), Concentré de Globules Rouges (CGR),...) administrés à chaque patient ont, eux, été recensés à l'aide des fiches de suivi nominatives fournies par l'antenne de l'Etablissement de Transfusion Sanguine (ETS) de l'hôpital Debrousse.

La pharmacie et l'ETS ont également fourni les prix correspondants à ces produits. Ces prix sont présentés dans le tableau n°XI.

Tableau XI : Prix des produits sanguins stables et labiles

Produits sanguins stables	Coût unitaire (PUMA) en €	Quantité administrée	Coût total en €
Tégéline 10g	246,92		
Tégéline 5g	122,95		
Tégéline 2,5g	62,2		
Tégéline 0,5g	12,35		
Albumine 20% 100ml	52,82		
Albumine 20% 50ml	28,86		
Albumine 20% 10ml	8,59		
Albumine 4% 500ml	53,76		
Natéad 100microg/2ml	35,02		
Octagam 10g	380,05		
Octagam 5g	190,95		

TOTAL en €	
-------------------	--

Produits sanguins labiles	Coût unitaire en €	Quantité administrée	Coût total en €
CGR	171,5		
majoration "Rh K"	3,02		
CPA $\leq 2,5 \cdot 10^{11}$	205,35		
CPA par tranche supplémentaire de $0,5 \cdot 10^{11}$	50,06		
majoration "CMV"	9,9		
majoration "irradié"	13,54		
Plasma frais congelé	111,83		

TOTAL en €	
-------------------	--

3.3 Evaluation des coûts engendrés par une rechute

Un autre aspect de la stratégie d'adaptation des posologies de ciclosporine utilisée à l'hôpital Debrousse est de favoriser, par un contrôle strict des concentrations sanguines lors des premières semaines post-transplantation, l'apparition de GVH de grades modérés (I-II) chez les patients atteints d'hémopathies malignes. De cette manière, en accord avec les données de la littérature (44, 93, 94), on peut espérer diminuer le risque de rechute chez ces patients grâce à l'effet GVL. Nous avons prévu de comptabiliser les surcoûts engendrés par une rechute post-greffe, en tenant compte des surcoûts liés à la mise en œuvre de la stratégie A (coût d'une GVH de grade I-II notamment). Cependant, le calcul des coûts liés à la prise en charge d'une rechute s'est avéré impossible dans le temps imparti pour réaliser notre travail. En effet, le traitement principal consiste en une deuxième greffe (ce qui impose de quantifier l'ensemble des coûts liés à la greffe, y compris la recherche du donneur et la logistique liée à la mise à disposition du greffon). De plus, les séquelles (notamment endocriniennes) dues au deuxième conditionnement sont très importantes, et nécessitent des traitements à vie difficilement quantifiables. Pour certains patients, une cure de chimiothérapie peut être envisagée. Pour d'autres, seuls des soins palliatifs peuvent être envisagés, en fonction de l'état du patient et des caractéristiques de sa maladie (critères péjoratifs).

Dans tous les cas, le pronostic des patients présentant une rechute après une greffe de moelle osseuse n'est favorable que pour environ 20%, donc 80% vont décéder, avec ou sans traitement.

Sans être quantifiables en terme de coût, ces rechutes ne sont pas négligeables tant elles sont lourdes de conséquences.

4. Evaluation de l'efficacité des adaptations bayésiennes de posologie de la ciclosporine

4.1 Fixation des items intéressants

Pour comparer les deux stratégies, il est nécessaire de définir les critères d'efficacité à prendre en compte. Nous avons prévu d'observer deux types d'événements en terme d'efficacité: l'incidence des GVH aiguës de grade III et IV et

le nombre de rechutes, ce qui constituait en fait presque deux études distinctes. Mais comme nous l'avons expliqué précédemment, nous n'avons pu finaliser la partie concernant les rechutes : le critère majeur d'efficacité sera donc **l'incidence des GVH aiguës de grade III et IV.**

L'utilisation de la méthode bayésienne d'adaptation des posologies de la ciclosporine permet d'individualiser au maximum ces posologies pour chaque patient, et ainsi d'obtenir plus facilement et plus rapidement l'effet souhaité, qui est d'éviter la survenue de GVH aiguës sévères, de grade III ou IV.

L'incidence de ces GVH sévères semble donc être un bon critère d'efficacité.

4.2 Matériel et méthodes de recherche de données concernant l'efficacité des stratégies

4.2.1 Stratégie Debrousse (stratégie A)

Les données concernant l'efficacité de cette stratégie sont issues d'une étude réalisée antérieurement à ce travail (en cours de publication). Cette étude avait été réalisée à partir des dossiers d'enfants ayant subi une greffe de moelle osseuse de Novembre 1999 à Octobre 2004 à l'hôpital Debrousse.

Au total, 85 enfants pour lesquels les posologies de ciclosporine avaient été adaptées selon la méthode bayésienne ont été pris en compte (correspondants aux critères de sélection).

Les indications de greffe étaient des hémopathies malignes (n=54), des hémopathies non malignes (n=17), des anomalies congénitales du métabolisme (n=10) et des déficits immunitaires (n=4).

Les donneurs étaient pour 40% (n=34) géno-identiques (donneurs de la fratrie), pour 34% (n=29) phéno-identiques (donneurs des fichiers de volontaires HLA compatibles pour les antigènes A, B, C, DQ, DR) et pour 26% (n=22) phéno-identiques avec une ou plusieurs incompatibilités HLA pour les antigènes pré-cités).

Les enfants greffés à partir d'un donneur géno-identique ont reçu de la ciclosporine seule en prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte, hormis les enfants greffés pour thalassémie, anémie, ou anémie de Fanconi qui ont reçu 20mg/kg de sérum antilymphocytaire (Thymoglobuline®). Dans le cas des greffes

phénoïdiques, 20mg/kg sérum antilymphocytaire ont été également administrés en prophylaxie de la GVH chez les patients atteints de pathologies non malignes, alors que les enfants souffrant d'hémopathies malignes ont reçu des doses variant de 7.5 à 15 mg/kg selon les facteurs de risques.

Aucun des patients n'a subi de T-déplétion in vitro. Pour toutes les indications, la ciclosporine a été administrée d'abord par voie veineuse (dose initiale de 5mg/kg/jour dès la veille de la greffe sauf pour les hémopathies malignes : 3mg/kg/jour). Le passage à la voie orale était réalisé dès que possible, avec des administrations toutes les 12 heures à une dose propre à chaque patient. La ciclosporine a été maintenue pendant 3 mois en l'absence de GVH (sinon plus longtemps), sauf pour les pathologies non malignes pour lesquelles la durée de traitement peut aller jusqu'à 6 mois.

4.2.2 Stratégie classique (stratégie B)

Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, les données concernant la stratégie empirique sont tirées de la littérature et plus exactement issus d'une recherche bibliographique sur Medline. Elles ont ensuite été analysées à l'aide d'un tableau pour en synthétiser le contenu.

4.2.2.1 Méthode de revue de la littérature

A l'aide de la combinaison de mots-clefs « bone marrow transplantation » AND « children » AND « GVHD » et d'une restriction sur 6 ans pour couvrir la même période d'observation que celle de la stratégie classique, nous avons obtenu 100 publications.

4.2.2.2 Méthode de sélection des études retenues

La première étape a consisté à définir des critères de sélection des articles à partir de leur résumé.

Nous n'avons ainsi retenu que ceux qui rapportaient des études pédiatriques et comportant plus de quinze patients. Par ailleurs, nous avons exclu les études rapportant exclusivement des cas de pathologies ne constituant qu'un faible

pourcentage des indications de greffes de moelle osseuse comme des histiocytoses par exemple. Les résumés incomplets des articles écrits en d'autres langues que l'anglais ou le français n'ont également pas été retenus. Nous avons exclus les cas de greffe autologue, ainsi que les greffes de cellules souches périphériques et les greffes de sang de cordon si les études ne traitaient pas en parallèle de greffe de moelle osseuse.

Enfin, nous n'avons conservé que les articles pour lesquels l'incidence de la GVH était clairement indiquée et chiffrée.

Un tableau a ensuite été élaboré pour permettre de mieux visualiser et analyser les données (cf résultats). Celui-ci nous a servi en quelque sorte de grille de lecture pour affiner la sélection des articles retenus. Les entrées de cette « grille de lecture » étaient les suivantes :

- auteur principal
- année
- pays
- nombre de patients
- âges des patients
- pathologies
- types de donneurs
- type de greffe
- prophylaxie de GVH et doses (si elles étaient indiquées)
- utilisation ou non de sérum antilymphocytaire
- %GVHD type I
- %GVHD type II
- %GVHD type III
- %GVHD type IV

En outre, pour qu'un article soit pris en compte, il fallait que celui-ci présente obligatoirement et séparément les pourcentages de GVH aiguës et modérées observés.

4.2.2.3 Synthèse des données

Les pourcentages moyens concernant l'incidence des GVH aiguës modérées (grade I et II) ainsi que celle des GVH aiguës sévères (grade III et IV) ont été calculés à partir des données rapportées dans chaque étude. Ces pourcentages moyens ont été considérés comme le reflet de l'efficacité de la stratégie empirique d'adaptations des posologies de ciclosporine.

5. Analyse de sensibilité

Dans une étude économique, chaque estimation est associée à un certain degré d'incertitude, et la méthodologie peut également être discutée. Il est donc nécessaire de déterminer les paramètres dont les valeurs sont susceptibles de faire varier les résultats (c'est-à-dire les coûts totaux de chaque stratégie) de façon importante, et d'en définir les zones d'incertitude.

L'analyse de sensibilité va consister à refaire les calculs en faisant varier les paramètres préalablement définis dans leur zone d'incertitude pour évaluer leur influence sur les résultats.

Une analyse de sensibilité peut être univariée, c'est à dire que l'on fait varier les paramètres un à un. Elle peut également être multivariée et consister à faire varier chaque paramètre dans leur intervalle respectif simultanément, ce qui constitue une approche plus réaliste mais plus difficile à réaliser car les combinaisons peuvent être très nombreuses.

Une analyse de scénario peut aussi être envisagée. Elle va consister à définir une hypothèse primaire (la plus vraisemblable), une hypothèse pessimiste et une hypothèse optimiste.

Enfin, on peut également réaliser une analyse de seuil : après avoir déterminé les paramètres centraux comme pour les autres types d'analyse, ainsi qu'une valeur critique des résultats (pour laquelle ils ne seraient plus acceptés par exemple), on détermine les combinaisons de paramètres qui entraîneraient un dépassement de cette valeur seuil.

5.1 Analyse de sensibilité avec le surcoût engendré par la survenue d'une GVH aiguë

Le surcoût engendré par la survenue d'une GVH aiguë a été estimé à l'aide d'un certain nombre de dossiers de patients. Cette estimation contient nécessairement un certain degré d'incertitude puisqu'elle est réalisée à partir d'un échantillon de patients et qu'aucun patient n'est identique. Certains patients consomment plus de ressources que d'autres : il a donc été intéressant de faire varier les ressources dont les quantités consommées ont beaucoup différencié d'un patient à un autre ou celles qui ont été le plus influentes sur le surcoût total.

5.2 Analyse de sensibilité avec l'incidence des GVH sévères

Dans la stratégie classique d'adaptation des posologies de ciclosporine, l'incidence des GVH aiguës a été déterminée à partir d'études publiées, donc à partir de données non exhaustives. Par conséquent, le pourcentage d'incidence moyen ne peut pas être considéré comme une valeur exacte. Nous avons donc fait varier la valeur de cette incidence dans l'intervalle de valeurs extrêmes contenues dans le tableau de synthèse pour évaluer son influence sur les résultats.

III. Résultats

1. Efficacité des stratégies

1.1 Stratégie d'adaptation bayésienne des posologies de ciclosporine (stratégie A)

Parmi les patients greffés à l'hôpital Debrousse entre 1999 et 2004, 56.4% ont développé une GVH aiguë :

- | | | |
|---------------------------|---|-------|
| - grade I : 17.6% (n=15) | } | 48.2% |
| - grade II : 30.6% (n=26) | | |
| - grade III : 4.7% (n=4) | } | 8.2% |
| - grade IV : 3.5% (n=3) | | |

1.2 Stratégie d'adaptation classique des posologies de ciclosporine (stratégie B)

Nous avons retenu 9 articles présentant des résultats de greffes de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant, pour lesquels les fréquences de survenue de GVH étaient précisées. Il faut cependant bien noter que les cohortes diffèrent de la nôtre pour différentes raisons :

- la prophylaxie de la GVH réalisée est différente dans la majorité des cas (la ciclosporine est très rarement utilisée seule),
- la proportion des différentes pathologies traitées n'est jamais exactement la même
- la proportion des différents types de donneurs est variable (notamment, certaines études comprennent des greffes exclusivement géno-identiques ou au contraire exclusivement phéno-identiques)

Pour les études comparant des résultats de greffes de moelle osseuse à ceux d'autres types de greffe (greffe à partir de sang de cordon ou de cellules souches hématopoïétiques), nous n'avons pris en compte que les résultats et chiffres correspondant aux greffes de moelle osseuse.

Ces différentes études sont présentées dans le tableau XII.

Les moyennes des fréquences de GVH observées sont donc à considérer avec précaution. Pour cette raison, ce paramètre a fait l'objet d'une étude de sensibilité.

Les études retenues rapportent en moyenne 22.4% de GVH aiguës sévères, et 39.6% de GVH aiguës modérées. Une étude de sensibilité a été réalisée en faisant varier cette fréquence afin de voir l'impact d'une augmentation ou d'une diminution de ce résultat.

Tableau XII : Efficacité de la stratégie empirique d'adaptation des posologies de ciclosporine (10, 37, 57, 89, 93, 101-104)

étude	pays	type de greffe	nb patients	âges	pathologies	types de donneurs	prophylaxie de GVHD et doses	serum antilymphocytaire	%GVHD type I	%GVHD type II	%GVHD type III	%GVHD type IV
Barker (2001)	Etats-Unis	GMO et greffes de cordon	114 dont 57 greffes de moelle osseuse	de 0,2 à 17,9 ans, âge moyen=5 ans	LA, SMD, LMC, déficits immunitaires, aplasies médullaires	0 to 3 MM-unrelated UCB units, M-unrelated BM	CsA (pendant 6 mois, en maintenant une concentration sanguine >200µg/l) et methylprednisolone (pour les greffes de cordon; CsA (même posologie) et MTX (15mg/m2 à J+1 and 10mg/m2 0 J +3, +6, +11) pour les greffes de moelle osseuse	Thymoglobuline pour toutes les greffes de cordon et pour la moitié des greffes de moelle osseuse	24,3% (parmi les greffes de moelle osseuse seulement)		10,7% (parmi les greffes de moelle osseuse seulement)	
moyenne									24,30%		10,70%	
Jernberg (2002)	Suède	GMO	169	de 0,5 à 17 ans, âge moyen=9 ans	LA	107 M related, 15 MM related, 32 M unrelated, 15 MM unrelated	MTX+CsA pour 97 patients; CsA seule pour 25; MTX seul pour 35; CsA+ prednisolone pour 1 patient; aucune prophylaxie pour 1 patient. Diminution progressive des doses 3 à 6 mois après la greffe et arrêt après 9 à 12 mois de traitement.	Thymoglobuline ou OKT-3 pendant les 5 jours précédantala GMO pour les patients recevant un greffon unrelated or MM	52,00%	14%	5,00%	2%
moyenne									66,00%		7,00%	
Kojima (2001)	Japon	GMO	15	<20	severe aplastic anaemia	M unrelated	CsA (pendant 12 mois, en maintenant une concentration sanguine >200µg/l, puis baisse progressive en l'absence de GVHD) et MTX sauf 4 qui ont reçu du tacrolimus à la place de la CsA	Thymoglobuline (2,5 mg/kg/j, de J-5 à J-2)	6,70%	20%	13,30%	0
moyenne									26,70%		13,30%	
Locatelli (2000)	Italy	GMO	59	de 1 à 18 ans, âge moyen=8 ans	leucémies	HLA-identical siblings	CsA à 1 ou 3mg/kg/j par voie IV, puis par voie orale à 6mg/kg/j en diminuant progressivement les doses à partir de 5 mois après la greffe		35,60%	27,10%	10,20%	10,20%
moyenne									62,70%		20,40%	
Neudorf (2004)	US	GMO	150	< 18	LAM	144 HLA id sibling, 6 M sibling	MTX jusqu'au 100ème jour après la greffe		23%	16%	5%	4%
moyenne									39%		9%	
Rocha (2001)		GMO	541 greffes de cordon; 180 GMO T-déplétées; 262 GMO non manipulées	de 5 à 12 ans, âge moyen = 8 ans	195 LAL, 49 LAM, 18 LA secondaires	M et MM unrelated	CsA seule pour 3%; CsA + prednisolone pour 0,8%; CsA + MTX pour 69%; CsA + MTX + prednisolone pour 14%, autre 14%	chez 50%	24,00%	27,10%	21,00%	8,40%
moyenne										51,10%		29,40%
Saarinen-Pihkala (2001)	Finlande	GMO	65	de 2 mois à 20 ans	LAL	37 HLA-matched sibling oet 28 unrelated				27,45%		21,75%
moyenne										27,45%		21,75%
Sharathkumar (2002)	Canada	GMO	17	3 à 17 ans, âge moyen =9,5	LMC	11 matched related sibling, 2 mismatched related sibling, 2 matched unrelated, 2 mismatched unrelated	CsA et MTX pour 13, CsA pour 3, MTX pour 1		23,50%		41,20%	
moyenne									23,50%		41,20%	
Woolfrey (2002)		GMO	88	< 18	LAL	56 M unrelated et 32 partiellement M unrelated	CsA et MTX pour 98% des patients, CsA et prednisone pour 1% et FK506 et MTX pour 1%			36%	49%	
moyenne									36%		49%	
moyenne totale										39,64%		22,42%

2. Evaluation des surcoûts liés à la GVH sévère

2.1 Nombre de patients concernés

En moyenne, 26 enfants subissent une greffe de moelle osseuse à l'hôpital Debrousse chaque année, parmi lesquels 2.1 présentent une GVH aiguë sévère suite à cette greffe. Si on considère qu'en utilisant la ciclosporine de façon empirique on a 22.4% de GVH aiguë sévère par an, cela correspondrait à 5.8 enfants par an, soit **3.7** de plus qu'actuellement.

2.2 Quantification des ressources consommées

Il faut noter que les données n'ont finalement été calculées qu'à partir de 9 dossiers de patients. En effet, un des patients pour lesquels aucune GVH n'est intervenue était atteint d'ostéopétrose, maladie métabolique qui déforme les os. Le suivi de cette maladie recommande une hospitalisation pendant une longue durée après la greffe pour surveiller l'évolution des os, entraînant une augmentation du nombre d'exams réalisés. De même, les médicaments qui auraient été administrés en ambulatoire l'ont été à l'hôpital, bien qu'en faible nombre. Le suivi a donc entraîné un allongement de la durée d'hospitalisation non lié à la prise en charge d'une GVH. Il s'est ainsi écoulé 65 jours entre la veille de sa greffe et sa sortie de l'hôpital. La fréquence des greffes ayant comme indication une ostéopétrose est très faible (prévalence 1/200000) (105). La quantité des ressources consommées par ce patient n'est donc pas représentative et généralisable aux patients ne présentant pas de GVH.

L'ensemble des ressources consommées est récapitulé dans le tableau n°XIII.

Tableau XIII : Présentation des résultats (en euros)

	Patients	Examens (coûts en €)					Produits sanguins (coûts en €)			Frais hospitaliers		Alimentation parentérale	Médicaments	TOTAL (en €)	
		viro	bacterio	bioch-hémato	radio	biopsies	TOTAL	PSS	PSL	TOTAL	Durée du séjour	Coût (en €)	Coût (en €)		Coût (en €)
GRADE III/IV	FRE	4714,2	2216,7	7557,57	1045,46	0	15533,93	6184,1	15179,89	21363,99	50	73950	1044,81	10585,43	122478,16
	LAT	8283,6	4159,35	4016,25	1194,82	500	18154,02	3660,19	7063,63	10723,82	129	190791	2445,3	2993,08	225107,22
	CRO	7246,8	2689,2	3269,7	899,45	0	14105,15	15785,06	55845,34	71630,4	77	113883	1600,56	29870,4	231089,51
	FOUR	3393,9	2188,35	3277,53	1145,16	1000	11004,94	3824,32	12754,34	16578,66	55	81345	1067,04	1999,82	111995,46
	GON	2257,2	1286,55	2035,8	98,48	0	5678,03	491,8	1511,32	2003,12	53	78387	1022,58	1149,51	88240,24
moyenne						12895,214		24459,998		107671,2		1436,058	9319,648	155782,118	
aucune GVHD	BEL	2783,7	604,8	827,55	54,75	0	4270,8	308,1	426,75	734,85	28	41412	311,22	397,33	47126,2
	KON	2729,7	753,3	1603,8	0	0	5086,8	850,32	2980,76	3831,08	41	60639	800,28	263,98	70621,14
	SAL	807,3	635,85	970,65	372	0	2785,8	1479,48	2510,24	3989,72	29	42891	555,75	68,6	50290,87
	FOUC	0	534,6	722,25	0	0	1256,85	185,15	1110,1	1295,25	29	42891	311,22	401,72	46156,04
	moyenne						3350,0625		2462,725		46958,25		494,6175	282,9075	53548,5625

2.3 Frais de séjour hospitaliers

La durée moyenne de séjour d'un enfant ayant présenté une GVH aiguë sévère est de 72.8 jours alors qu'elle est de 31.75 jours pour un enfant n'ayant pas présenté de GVH. La survenue d'une GVH sévère entraîne donc un allongement moyen de la durée d'hospitalisation d'environ 41.05 jours se traduisant par un surcoût de **60713 euros**.

2.4 Surcoût lié aux médicaments

Le coût moyen des médicaments dont l'utilisation peut être liée à la GVH est de 9320€ pour un patient ayant présenté une GVH de grade III ou IV, et de 283 € pour un patient n'ayant pas présenté de GVH. Le surcoût lié à la GVH, concernant les médicaments, est donc de **9037€**

Ce surcoût est majoritairement lié à l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme le Leucotac® ou le Zenapax®, ainsi qu'à l'utilisation de doses supplémentaires de Thymoglobuline®.

2.5 Nutrition parentérale

Etant donné que la survenue d'une GVH sévère entraîne une dégradation de l'état général n'autorisant pas une alimentation par voie naturelle, on observe un allongement de la durée d'alimentation par voie parentérale. En moyenne, un patient présentant une GVH sévère nécessite d'être alimenté par voie parentérale pendant 64.6 jours, alors qu'un patient ne présentant pas de GVH reprend une alimentation par voie naturelle en moyenne au bout de 22.3 jours. Sachant que le coût moyen d'une poche d'alimentation parentérale est de 22.23€, la survenue d'une GVH sévère entraîne donc un surcoût de **941€**

2.6 Examens paracliniques

Le coût moyen des examens paracliniques est de 12895€ pour un patient ayant présenté une GVH de grade III ou IV, et de 3350€ pour un patient n'ayant pas

présenté de GVH. La survenue d'une GVH de grade IV entraîne donc un surcoût moyen de **9545€** pour les examens paracliniques.

Ceci est expliqué par le nombre important d'examens de surveillance à la fois radiologiques et biologiques nécessité par la prise en charge de la GVH digestive et hépatique.

2.7 Produits sanguins stables et labiles

L'administration de produits sanguins stables et labiles coûte :

- 24460€ pour un patient ayant présenté une GVH de grade III ou IV
- 2463€ pour un patient n'ayant pas présenté de GVH

La survenue d'une GVH de grade IV entraîne ainsi une augmentation de la quantité de produits sanguins administrés se traduisant par un surcoût de **21997€**. En effet, une GVH sévère digestive entraîne de très fortes diarrhées hémorragiques, nécessitant un nombre important de transfusions. De même, l'atteinte hépatique entraîne une ascite, une hypoalbuminémie, et une diminution des facteurs de la coagulation, ce qui explique la forte augmentation de la quantité de produits sanguins stables administrés dans ces cas là.

2.8 Total des surcoûts liés aux GVH sévères

Le total des surcoûts liés à la survenue d'une GVH aiguë sévère chez un enfant greffé, à l'hôpital Debrousse, s'élève à environ **102250€** (60713 €+9037€+941€+9545€+21997€=102233€)

On peut remarquer que ce surcoût correspond en grande partie aux produits sanguins stables et labiles ainsi qu'aux frais de séjour hospitalier, ce qui est illustré sur la figure 4. Ainsi, comme nous l'avons précisé plus haut, ces deux paramètres ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité

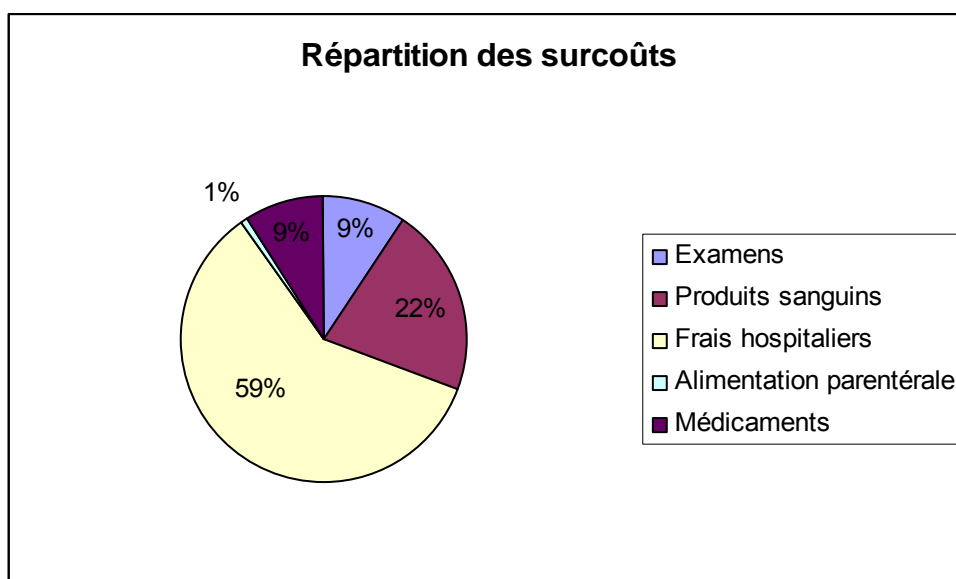


Figure 4 : Répartition des surcoûts engendrés par la survenue d'une GVH aiguë sévère

2.9 Coûts évités par le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine

2.9.1 Coût de la mise en œuvre de la stratégie d'adaptation bayésienne de posologies de la ciclosporine

Rappelons que le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine coûte environ 111000€ à l'hôpital Debrousse. (cf 3.1.2 Coût des adaptations de posologies de ciclosporine)

2.9.2 Coûts des GVH grades III et IV évitées

Le suivi thérapeutique pharmacocinétique de la ciclosporine permet d'éviter la survenue de 3.7 GVH aiguës sévères par an. Sachant que la prise en charge d'une GVH de grade III ou IV chez un patient entraîne un surcoût d'environ 102250€, adapter les posologies de ciclosporine selon la méthode bayésienne permet d'économiser **378325€** environ par an.

2.9.3 Bilan des coûts évités par la mise en œuvre de la stratégie A

Pour obtenir le bilan des coûts évités par la mise en œuvre de la stratégie A de suivi thérapeutique de la ciclosporine à la place de la stratégie B, il faut soustraire les coûts nécessaires (adaptations des posologies) aux coûts évités (GVH sévères évitées).

Les coûts évités par le suivi thérapeutique de la ciclosporine selon la stratégie A s'élèvent donc à **267325€** (378325€-111000€)

D'après les résultats obtenus, on peut considérer que la stratégie de l'hôpital Debrousse consistant à réaliser un suivi pharmacocinétique de la ciclosporine est une stratégie dominante puisqu'elle permet d'éviter une dépense de l'ordre de 270000 euros par an par rapport au suivi classique de la ciclosporine tout en apportant une meilleure efficacité.

3. Analyse de sensibilité

3.1 Variation des ressources consommées par la prise en charge d'une GVH aiguë sévère

Nous avons vu lors du calcul du surcoût engendré par la survenue d'une GVH sévère que les deux paramètres majeurs étaient les frais d'hospitalisation et les produits sanguins stables et labiles.

Etudions donc leur influence sur le surcoût total, en les faisant varier de leur valeur minimale à leur valeur maximale.

3.1.1 Variation des frais d'hospitalisation

Etant donné que la durée d'hospitalisation varie d'un patient à un autre, comme tous les paramètres, et que le coût d'une journée d'hospitalisation est élevé (environ 1500€), la moindre variation de durée d'hospitalisation engendre une forte variation du surcoût total provoqué par la prise en charge thérapeutique d'une GVH sévère.

Voici donc les surcoûts totaux que nous observerions si la durée moyenne d'hospitalisation d'un patient présentant une GVH sévère était de 50 jours (comme le patient FRE) ou de 129 jours (comme le patient LAT).

Tableau XIV : Analyse de sensibilité: variation de la durée d'hospitalisation

	Durée d'hospitalisation (en jours)	Frais d'hospitalisation (en €)	Surcoût total engendré par une GVH sévère (en €)	Coûts des GVH sévères évitées (en €)	Coûts évités par mise en place de la stratégie A (en €)
Valeur minimale	50	73950	68512,35	253495,695	142495,695
Valeur maximale	129	190791	185353,35	685807,395	574807,395

Nous voyons donc que même si les frais d'hospitalisation étaient réduits de l'ordre de 30% pour un patient présentant une GVH sévère (50 jours au lieu de 72,8 en moyenne), la stratégie A éviterait toujours des coûts par rapport à la stratégie B.

En outre, si la durée d'hospitalisation d'un patient présentant une GVH sévère était de 129 jours (comme c'est le cas pour un des patients dont les ressources consommées ont été comptabilisées), le montant des coûts évités par la mise en place de la stratégie A serait d'environ **575000 €** annuellement.

3.1.2 Variation de la quantité des produits sanguins consommés

Tout comme les autres paramètres, la quantité de produits sanguins stables et labiles consommés suite à la survenue d'une GVH varie d'un patient à un autre, mais l'écart est ici très élevé. En effet, les coûts correspondants à cette consommation varient entre 2003€ et 71630€, c'est pourquoi il est important de vérifier que la mise en place de la stratégie A au lieu que la stratégie B permet d'éviter des coûts même si les produits sanguins consommés sont en faible quantité. Nous avons donc calculé les coûts évités par la mise en place de la stratégie A si la quantité de produit sanguins consommés était inférieure ou supérieure à la moyenne considérée.

Ces calculs ont été faits pour les valeurs minimales et maximales observées dans les dossiers patients consultés.

Tableau XV : Analyse de sensibilité: variation du coût des produits sanguins stables et labiles administrés

	Coût des produits sanguins (en €)	Surcoût engendré par une GVH sévère (en €)	Coûts des GVH sévères évitées (en €)	Coûts évités par mise en place de la stratégie A (en €)
Valeur minimale	2003,12	79776,67	295173,69	184173,69
Valeur maximale	71630,40	149403,95	552794,62	441794,62

On pourrait considérer que la moyenne des coûts correspondants aux produits sanguins consommés n'est pas représentative puisque les montants minimal et maximal sont très différents, mais le traitement des autres patients ayant présenté une GVH sévère à nécessité entre 11000€ et 23000€ de produits sanguins, ce qui est plus proche de la moyenne.

Cette moyenne serait peut être légèrement plus faible si on pouvait la calculer d'après plus de dossiers patients mais l'analyse de sensibilité montre que la mise en place de la stratégie A plutôt que la B permet d'éviter des coûts même si la quantité de produits sanguins consommés est très faible.

3.2 Variation du pourcentage de GVH sévères évitées

Le pourcentage de GVH sévères correspondant à la stratégie B d'adaptation empirique des posologies de ciclosporine étant une estimation moyenne et non pas un pourcentage exact, il était intéressant de calculer les coûts évités obtenus avec la stratégie A si cette valeur était inférieure ou supérieure à 22.4%. En outre, les résultats des études prises en compte dans la stratégie classique varie de 7% à 49%. L'analyse de sensibilité a donc été réalisée en faisant varier le pourcentage de GVH sévères observables lors de l'utilisation de la stratégie B de 5 à 50%.

Les résultats de cette analyse de sensibilité sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau XVI : Analyse de sensibilité: variation des résultats concernant l'efficacité de la stratégie B

	5,0%	10,0%	20,0%	30,0%	40%	50%
Nombre de patients concernés	1,3	2,6	5,2	7,8	10,4	13,0
Nombre de patients supplémentaires par rapport à Debrousse	-0,8	0,5	3,1	5,7	8,3	10,9
Coûts des GVH grade III et IV évitées (en €)	-81800	51125	316975	582825	848675	1114525
Coûts évités par le suivi pharmacocinétique de la ciclosporine (en €)	-192800	-59875	205975	471825	737675	1003525

Les chiffres obtenus dans la littérature ne sont jamais inférieurs à 7%, cette valeur ayant d'autant plus été observée pour des greffes génoïdiques (donc à moindre risque de GVH), 5% peut donc être considéré comme une valeur très optimiste dans le cadre d'une cohorte de patient composée d'environ deux tiers de greffes phénoïdiques. Les taux de 40% et 50% sont élevés par rapport au taux moyen de 22.4%, mais sont pourtant observés dans certaines études comme celle de Sharathkumar 2002 et Woolfrey 2002.

Par ailleurs, nous avons déterminé la valeur seuil de l'incidence des GVH sévères à partir de laquelle la mise en œuvre de la stratégie A devient coût-efficace par rapport à la conservation de la stratégie empirique B. Cette valeur **est de 12,25%**.

IV. Discussion

1. *Limites de l'étude*

1.1 Surcoûts liés à la GVH

Le recueil de l'ensemble des ressources consommées a été difficile, notamment du fait de l'absence d'informatisation des dossiers patients (sauf une partie des examens paracliniques).

1.1.1 Frais de séjours hospitaliers

Nous n'avons pas pu consulter le référentiel des coûts de 2004 et il nous manquait le coût des dépenses médicales et pharmaceutiques de 2004 pour calculer la valeur finale. Nous avons donc utilisé le tarif de 2003. Néanmoins, la valeur de la durée moyenne de séjour et du coût du groupement homogène de séjour n'ayant que très peu changé entre 2003 et 2004, il est possible de considérer le coût de 2003 comme étant encore actuel.

1.1.2 Coût des médicaments

La liste des médicaments administrés à chaque patient a été déterminée à partir des feuilles quotidiennes de soin. Or ces feuilles étant remplies manuellement, elles pouvaient être difficilement lisibles ou parfois incomplètes.

Par ailleurs, certaines feuilles « manquaient », probablement perdues lors de transfert de patient en réanimation.

Concernant le coût à proprement parler des médicaments, certains prix d'achat n'ont pas pu être obtenus. C'est le cas du Prodafalgan® qui n'est plus utilisé aujourd'hui (au profit de Perfalgan®) et dont le prix ne figure plus sur le logiciel SYCOMOR. Ce médicament n'est cependant pas coûteux. D'autres comme le Mopral® présentent un coût négligeable pour l'hôpital.

Les coûts liés à l'administration des médicaments (pompes classiques, pompes à analgésies contrôlées, dispositifs médicaux stériles) n'ont pas été pris en compte.

Le coût des traitements médicamenteux comprend donc une incertitude, plutôt dans le sens d'une minoration. Cependant, il n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité car il ne représente qu'environ 1% du surcoût total engendré par la prise en charge d'une GVH sévère.

1.1.3 Nutrition parentérale

Le prix calculé est un prix moyen par poche. Néanmoins, il faut noter que chaque formule est propre à un patient et un jour donnés : un patient présentant une GVH sévère n'aura pas les mêmes besoins qu'un patient sans complications post-greffe.

1.1.4 Examens paracliniques

Les examens paracliniques sont informatisés seulement depuis 2002, hormis la virologie et la bactériologie qui le sont depuis plus longtemps. Il a donc été nécessaire de comptabiliser manuellement les examens réalisés chez les patients greffés avant 2002. Ceci sous-entend que, comme pour les médicaments, certaines feuilles de résultats ont pu être manquantes.

1.1.5 Produits sanguins stables et labiles

Les produits sanguins ont théoriquement été recensés de façon exhaustive du fait de la traçabilité obligatoire.

1.2 Efficacité des stratégies sur l'incidence de la GVH sévère

Les chiffres concernant la stratégie classique sont des chiffres moyens, calculés à partir de plusieurs études. Ce ne sont pas des chiffres exacts, ils donnent seulement une estimation du nombre de GVH et de rechutes observées lorsque la méthode d'adaptation bayésienne des posologies de ciclosporine n'est pas adoptée.

D'autre part, la composition des cohortes diffère pour plusieurs raisons qui peuvent influencer sur le résultat:

- le type de donneurs : la cohorte de l'hôpital Debrousse comporte environ 60% de greffes à partir de donneurs non apparentés alors qu'aucune publication ne rapporte d'étude portant sur une cohorte semblable. En particulier, les publications relatant de cohortes majoritairement voire exclusivement composées de donneurs HLA-identiques familiaux rapportent des pourcentages de GVH aiguës sévères plus faibles comme 9% dans l'étude de Neudorf (93) ou 7% dans celle de Gustafsson Jernberg (37). A l'opposé, les études portant sur des cohortes composées de donneurs exclusivement phénoïdiques et/ou incompatibles rapportent des chiffres de l'ordre de 29.4% comme l'étude de Rocha (10) voire 49% comme celle de Woolfrey (104).

- l'intensité de l'immunosuppression : en dehors de l'administration de sérum antilymphocytaire dans les greffes phénoïdiques, communément réalisée dans tous les centres de greffes, la prévention de la GVH chez les patients de la cohorte de l'hôpital Debrousse a été réalisée par la ciclosporine uniquement. Or, les patients inclus dans les études publiées ont généralement reçu de la ciclosporine associée à du méthotrexate ou du mycophénolate. Seule une étude rapporte l'utilisation de ciclosporine non associée à d'autres immunosuppresseurs, mais il s'agit de greffes génoïdiques uniquement (57).

Les résultats obtenus en termes d'incidence de la GVH sévère à l'hôpital Debrousse s'en trouvent donc renforcés. En effet, cette incidence est particulièrement faible si l'on considère que la majorité de greffes réalisées sont phénoïdiques et que seule la ciclosporine est utilisée pour la prévention de la GVH (en dehors, des immunoglobulines antilymphocytaires bien entendu).

2. Confrontation à la littérature

Nous n'avons pas pu confronter notre étude à d'autres études semblables car jusqu'à présent le suivi pharmacocinétique de la ciclosporine en transplantation de moelle osseuse n'est réalisé qu'à l'hôpital Debrousse.

3. Généralisation possible à d'autres hôpitaux

Un des objectifs implicite de cette étude est de montrer l'intérêt de l'individualisation des posologies de ciclosporine afin de généraliser cette pratique à d'autres hôpitaux.

Les coûts calculés sont propres à l'hôpital Debrousse (sauf les frais d'hospitalisation qui sont nationaux). Cependant s'ils différaient dans d'autres hôpitaux, ce ne serait que dans des proportions modestes. Les résultats de l'étude ne seraient donc pas modifiés suffisamment pour que la stratégie ne puisse plus être considérée comme dominante.

Nous ne pouvons cependant généraliser à d'autres hôpitaux à l'étranger car dans ce cas là les coûts peuvent être plus variables du fait d'autres modes de

fonctionnement (prix des médicaments et des produits sanguins très différents, tout comme le prix des examens,..).

4. Perspectives

Nous souhaitons au départ démontrer le caractère coût-efficacité du suivi pharmacocinétique de la ciclosporine du point de vue du bénéfice clinique et économique, eu égard aux moyens humains et matériels investis. Ce travail a porté sur une partie de ces bénéfices: ceux liés à la réduction de l'incidence de la GVH sévère. En revanche, les bénéfices liés à une possible diminution de l'incidence des rechutes pourraient faire l'objet d'une étude à part entière. En effet, l'application de la stratégie A permet également de favoriser la survenue et le contrôle de GVH modérées, et donc d'un probable effet antileucémique

Les surcoûts engendrés par la survenue d'une GVH modérée ont été calculés: ils s'élèvent en moyenne à 1760€. Or ce montant est bien inférieur au coût de la prise en charge d'une rechute. Resterait à évaluer le montant des bénéfices dégagés par la mise en oeuvre de la stratégie A en quantifiant précisément le coût moyen de la prise en charge d'une rechute (qui peut comprendre une seconde transplantation).

Par ailleurs, des adaptations bayésiennes de posologies sont également réalisées pour beaucoup d'autres médicaments à marges thérapeutiques étroites tels que des antibiotiques, mais également pour le busulfan, lui aussi utilisé lors du conditionnement de moelle osseuse. Le bénéfice d'un suivi pharmacocinétique a par ailleurs été montré plusieurs fois pour les aminosides (106-108).

Si on réalisait des études coût-efficacité pour toutes les molécules qui font l'objet d'un suivi pharmacocinétique à l'hôpital Debrousse, les bénéfices montrés seraient sans doute très importants: d'un point de vue clinique, en permettant d'utiliser des posologies adaptées à chaque patient (et donc d'éviter des sur- ou sous-dosages), et d'un point de vue économique, en permettant de mieux utiliser les médicaments anciens et ainsi retarder l'introduction de thérapeutiques récentes bien souvent beaucoup plus onéreuses.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Emmanuelle SAVIDAN

La ciclosporine est un immunosuppresseur utilisé depuis longtemps en transplantation de moelle osseuse, en prophylaxie et dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH, Graft Versus Host Disease). La pharmacocinétique de ce médicament présente une grande variabilité intra- et inter-individuelle, nécessitant un suivi thérapeutique rigoureux.

Ce suivi empirique est classiquement réalisé en augmentant ou en diminuant les posologies par paliers de 5 à 10% si les concentrations sanguines sont différentes des valeurs cibles. De cette façon, une période de plus d'une semaine est parfois nécessaire pour obtenir des concentrations sanguines souhaitées, temps pendant lequel la sur- ou sous-exposition au médicament se poursuit.

Une autre approche est celle utilisée à l'hôpital Debrousse. Elle consiste à déterminer la posologie optimale pour un patient donné en simulant les concentrations sanguines futures, à partir des paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine propres à celui-ci. Ceci est réalisé grâce aux techniques bayésiennes. La durée des écarts à la zone thérapeutique est ainsi limitée dans la mesure où les concentrations cibles sont obtenues très rapidement (moins de 24 heures après le changement de posologie).

Il a donc paru intéressant de réaliser une étude pharmaco-économique afin d'évaluer l'impact clinique et économique de la stratégie bayésienne d'adaptation individuelle des posologies de ciclosporine sur les coûts de la santé par rapport à la stratégie empirique, et ce en comparant l'incidence des GVH aiguës sévères dans ces deux stratégies.

La première étape a consisté à effectuer une recherche bibliographique portant sur les transplantations de moelle osseuse, la ciclosporine, les adaptations bayésiennes de posologies, mais aussi sur les études pharmacoéconomiques.

Nous avons ensuite recherché les données concernant l'efficacité des deux stratégies : celles concernant le suivi pharmacocinétique de la ciclosporine avaient déjà été recueillies lors d'un travail réalisé à l'hôpital Debrousse, mais les données concernant l'efficacité de la stratégie empirique ont été tirées de la littérature.

L'incidence annuelle moyenne de la GVH aiguë sévère est donc d'environ 8,2% lorsque le suivi pharmacocinétique de la ciclosporine est effectué et 22,4% environ lorsque les adaptations de posologie sont réalisées de façon « empiriques ».

Par ailleurs, nous avons calculé le surcoût moyen engendré par le traitement d'une GVH sévère : à l'aide des dossiers des patients ayant présenté une GVH sévère et de dossiers de patients n'ayant pas souffert de GVH, nous avons recensé toutes les ressources consommées par chaque patient, puis recherché le coût de chacune de ces « ressources » pour pouvoir établir ce surcoût.

Le nombre moyen de GVH sévère évitées chaque année à l'hôpital Debrousse a ainsi pu être calculé, ce qui nous a permis d'évaluer les coûts annuels évités par la mise en place de la stratégie de l'hôpital Debrousse, coûts de l'ordre de 270000 € annuels. Cette stratégie apparaît donc comme dominante par rapport à la stratégie d'adaptation empirique des posologies de ciclosporine puisqu'elle est plus efficace tout en étant moins coûteuse pour l'hôpital.

Par ailleurs, nous avons réalisé des analyses de sensibilité concernant l'incidence de la GVH aiguë dans la stratégie empirique et certains paramètres intervenant dans le calcul du surcoût engendré par le traitement d'une GVH sévère. Nous avons ainsi pu constater que quelle que soit la valeur de ces paramètres, la stratégie de l'hôpital Debrousse apparaît toujours comme dominante.

Des adaptations bayésiennes de posologies sont également réalisées pour beaucoup d'autres médicaments à marges thérapeutiques étroites tels que des antibiotiques par exemple. Il pourrait être intéressant de réaliser des études coût-efficacité pour toutes ces molécules afin de montrer l'importance des bénéfices engendrés d'un point de vue clinique, en permettant d'utiliser des posologies adaptées à chaque patient et d'un point de vue économique, en permettant de mieux utiliser les médicaments anciens et ainsi retarder l'introduction de thérapeutiques récentes bien souvent beaucoup plus onéreuses.

Le Président de la thèse,
Nom : Professeur F. Locher
Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE DE PHARMACIE,
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,
Pour le Président de l'Université CLAUDE BERNARD LYON I,

Professeur F. LOCHER

BIBLIOGRAPHIE

(1) Ribaud, P. G., E. Greffe de moelle allogénique.
Greffe de moelle allogénique.

<http://www.medicalistes.org/gvhd/docs/allogreffe>, consulté le 28 janvier 2005.

(2) Ugo, V.

"[New WHO classification of myelodysplastic syndromes. The consequences]."
Pathol Biol (Paris).2002; 50(4): 278-82.

(3) Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., *et al.*

"Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes."
Br J Haematol.1982; 51(2): 189-99.

(4) Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., *et al.*

"World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997."

J Clin Oncol.1999; 17(12): 3835-49.

(5) Breton-Gorius J, R. F., Rochant H, Rosa J, Vernant J-P

Hématologie de Bernard Dreyfus.Médecine-science Flammarion;1992.

(6) Philip I, B. P.

"Les greffes hématopoïétiques d'origine sanguine: réalité et avenir."
Lyon Pharmaceutique.1995; 46(3): 139-148.

(7) Boccaccio , C.

Recueil de cellules souches. Le livre de l'interne.1997: 445-450.

(8) Gluckman, E., Rocha, V., Boyer-Chammard, A., Locatelli, F., Arcese, W., Pasquini, R., *et al.*

"Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group."

N Engl J Med.1997; 337(6): 373-81.

(9) 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.

(10) Rocha, V., Cornish, J., Sievers, E. L., Filipovich, A., Locatelli, F., Peters, C., *et al.*

"Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia."

Blood.2001; 97(10): 2962-71.

(11) Matsubara, H., Makimoto, A., Takayama, J., Higa, T., Saito, T., Kanda, Y., *et al.*

"Possible clinical benefits of the use of peripheral blood stem cells over bone marrow in the allogeneic transplantation setting for the treatment of childhood leukemia."

Jpn J Clin Oncol.2001; 31(1): 30-4.

(12) Loris, S. V., M

Le complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme.

- (13) Milpied, N., Boudart, Daniel., Bignon, Jean-Denis.
Les Greffes de moelle osseuse. Editions Frison-Roche; 1993.
- (14) Alby, N., Bernard, A., Devergie, A., Goldman, J. M., Herve, P., Maraninchi, P., *et al.*
"[Host-graft interactions after allogeneic bone marrow transplantation; choice of donor]."
Nouv Rev Fr Hematol. 1988; 30(1-2): 55-64.
- (15) Barker, C. C., Butzner, J. D., Anderson, R. A., Brant, R. and Sauve, R. S.
"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.
- (16) Buzyn-Veil, A.
Réanimation hématologique. Le livre de l'interne- hématologie. 1997: 434-46.
- (17) Nathan, O.
Hematology of Infancy and Childhood 4th edition. Saunders,
- (18) Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Feld, R., Mandell, G. L., Meyers, J. D., *et al.*
"From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever."
J Infect Dis. 1990; 161(3): 381-96.
- (19) Billingham, R. E.
"The biology of graft-versus-host reactions."
Harvey Lect. 1966; 62: 21-78.
- (20) Buzin-Veil, A.
Maladie du greffon contre l'hôte. Le livre de l'interne-hématologie. 1997: 437-444.
- (21) Fauchet, R. I., N
Hématologie. Editions médicales internationales; 1995.
- (22) Reddy, P.
"Pathophysiology of acute graft-versus-host disease."
Hematol Oncol. 2003; 21(4): 149-61.
- (23) Ferrara, J. L., Levy, R. and Chao, N. J.
"Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease."
Biol Blood Marrow Transplant. 1999; 5(6): 347-56.
- (24) Xun, C. Q., Thompson, J. S., Jennings, C. D., Brown, S. A. and Widmer, M. B.
"Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice."
Blood. 1994; 83(8): 2360-7.
- (25) Ferrara, J. L., Cooke, K. R., Pan, L. and Krenger, W.
"The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease."
Stem Cells. 1996; 14(5): 473-89.
- (26) Iwasaki, T.
"Recent Advances in the Treatment of Graft-Versus-Host Disease."
Clinical Medicine & Research. 2004; 2(4): 243-252.

- (27) Keever-Taylor, C. A., Bredeson, C., Loberiza, F. R., Casper, J. T., Lawton, C., Rizzo, D., *et al.*
"Analysis of risk factors for the development of GVHD after T cell-depleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion."
*Biol Blood Marrow Transplant.*2001; 7(11): 620-30.
- (28) Ringden, O., Klaesson, S., Sundberg, B., Ljungman, P., Lonnqvist, B. and Persson, U.
"Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings."
*Bone Marrow Transplant.*1992; 9(1): 19-25.
- (29) Martin, P., Bleyzac, N., Souillet, G., Galambrun, C., Bertrand, Y., Maire, P. H., *et al.*
"Relationship between CsA trough blood concentration and severity of acute graft-versus-host disease after paediatric stem cell transplantation from matched-sibling or unrelated donors."
*Bone Marrow Transplant.*2003; 32(8): 777-84.
- (30) Deeg, H. J. and Henslee-Downey, P. J.
"Management of acute graft-versus-host disease."
*Bone Marrow Transplant.*1990; 6(1): 1-8.
- (31) Fisk, J. D., Shulman, H. M., Greening, R. R., McDonald, G. B., Sale, G. E. and Thomas, E. D.
"Gastrointestinal radiographic features of human graft-vs.-host disease."
*AJR Am J Roentgenol.*1981; 136(2): 329-36.
- (32) Blaise, D. F., A; Gluckman, E; Maraninchi, D; Stoppa, AM; Verant, JP.
Grefe de moelle osseuse allogénique. L'hématologie de Bernard DreyfusParis.1992: 1361-1389.
- (33) Solaro, C., Murialdo, A., Giunti, D., Mancardi, G. and Uccelli, A.
"Central and peripheral nervous system complications following allogeneic bone marrow transplantation."
*Eur J Neurol.*2001; 8(1): 77-80.
- (34) Jacobsohn, D. A.
"Novel therapeutics for the treatment of graft-versus-host disease."
*Expert Opin Investig Drugs.*2002; 11(9): 1271-80.
- (35) Jacobsohn, D. A. and Vogelsang, G. B.
"Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GVHD."
*Drugs.*2002; 62(6): 879-89.
- (36) Klingebiel, T. and Schlegel, P. G.
"GVHD: overview on pathophysiology, incidence, clinical and biological features."
*Bone Marrow Transplant.*1998; 21 Suppl 2: S45-9.
- (37) Gustafsson Jernberg, A., Remberger, M., Ringden, O. and Winiarski, J.
"Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival."
*Bone Marrow Transplant.*2003; 31(3): 175-81.

- (38) Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., *et al.*
"Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors."
Transplantation.1974; 18(4): 295-304.
- (39) Armitage, J. O.
"Bone marrow transplantation."
N Engl J Med.1994; 330(12): 827-38.
- (40) Michallet, M. D., N; Michallet, AS
"Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes."
Bulletin du Cancer.2001; 88(9): 908-26.
- (41) Locatelli, F., Uderzo, C., Dini, G., Zecca, M., Arcese, W., Messina, C., *et al.*
"Graft-versus-host disease in children: the AIEOP-BMT Group experience with cyclosporin A."
Bone Marrow Transplant.1993; 12(6): 627-33.
- (42) Ferrara, J. L. and Deeg, H. J.
"Graft-versus-host disease."
N Engl J Med.1991; 324(10): 667-74.
- (43) Maraninchi, D., Gluckman, E., Blaise, D., Guyotat, D., Rio, B., Pico, J. L., *et al.*
"Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias."
Lancet.1987; 2(8552): 175-8.
- (44) Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., *et al.*
"Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation."
Blood.1990; 75(3): 555-62.
- (45) Goldman, J. M., Gale, R. P., Horowitz, M. M., Biggs, J. C., Champlin, R. E., Gluckman, E., *et al.*
"Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion."
Ann Intern Med.1988; 108(6): 806-14.
- (46) Keever, C. A., Small, T. N., Flomenberg, N., Heller, G., Pekle, K., Black, P., *et al.*
"Immune reconstitution following bone marrow transplantation: comparison of recipients of T-cell depleted marrow with recipients of conventional marrow grafts."
Blood.1989; 73(5): 1340-50.
- (47) Storb, R., Epstein, R. B., Graham, T. C. and Thomas, E. D.
"Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts."
Transplantation.1970; 9(3): 240-6.
- (48) Thomas, E., Storb, R., Clift, R. A., Fefer, A., Johnson, F. L., Neiman, P. E., *et al.*
"Bone-marrow transplantation (first of two parts)."
N Engl J Med.1975; 292(16): 832-43.

- (49) Santos, G. W., Sensenbrenner, L. L., Burke, P. J., Mullins, G. M., Anderson, P. N., Tutschka, P. J., *et al.*
"Allogeneic marrow grafts in man using cyclophosphamide."
Transplant Proc.1974; 6(4): 345-8.
- (50) Vogelsang, G. B. and Arai, S.
"Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings."
Bone Marrow Transplant.2001; 27(12): 1255-62.
- (51) Przepiora, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H. G., Beatty, P., Hows, J., *et al.*
"1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading."
Bone Marrow Transplant.1995; 15(6): 825-8.
- (52) Faure, G. Assim.
Association des enseignants d'Immunologie des universités de langue française.
www.assim.refer.org/module8.htm, consulté le 18 avril 2005.
- (53) Hiscott, A. and McLellan, D. S.
"Graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation: the role of monoclonal antibodies in prevention and treatment."
Br J Biomed Sci.2000; 57(2): 163-9.
- (54) Simpson, D.
"New developments in the prophylaxis and treatment of graft versus host disease."
Expert Opin Pharmacother.2001; 2(7): 1109-17.
- (55) Sullivan, K. M., Weiden, P. L., Storb, R., Witherspoon, R. P., Fefer, A., Fisher, L., *et al.*
"Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia."
Blood.1989; 73(6): 1720-8.
- (56) Elmaagacli, A. H., Beelen, D. W., Trenn, G., Schmidt, O., Nahler, M. and Schaefer, U. W.
"Induction of a graft-versus-leukemia reaction by cyclosporin A withdrawal as immunotherapy for leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation."
Bone Marrow Transplant.1999; 23(8): 771-7.
- (57) 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.
- (58) Chast, F.
Histoire contemporaine des médicaments.La Découverte;1995.
- (59) Fahr, A.
"Cyclosporin clinical pharmacokinetics."
Clin Pharmacokinet.1993; 24(6): 472-95.

- (60) Ghosh, P., Sica, A., Cippitelli, M., Subleski, J., Lahesmaa, R., Young, H. A., *et al.*
"Activation of nuclear factor of activated T cells in a cyclosporin A-resistant pathway."
J Biol Chem.1996; 271(13): 7700-4.
- (61) Wiederrecht, G., Lam, E., Hung, S., Martin, M. and Sigal, N.
"The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A."
Ann N Y Acad Sci.1993; 696: 9-19.
- (62) Akhlaghi, F. and Trull, A. K.
"Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients."
Clin Pharmacokinet.2002; 41(9): 615-37.
- (63) Vincent, S. les microangiopathies thrombotiques et les pathologies auto-immunes induites par la ciclosporine. Th D Pharm, Lyon; 2001
- (64) Kahan, B. D., Kramer, W. G., Wideman, C. A., Frazier, O. H., Lorber, M. I., Williams, C., *et al.*
"Analysis of pharmacokinetic profiles in 232 renal and 87 cardiac allograft recipients treated with cyclosporine."
Transplant Proc.1986; 18(6 Suppl 5): 115-9.
- (65) Burkle, W. S.
"Cyclosporine pharmacokinetics and blood level monitoring."
Drug Intell Clin Pharm.1985; 19(2): 101-5.
- (66) Beveridge, T., Gratwohl, A. and Michot, F. e. a.
"Cyclosporin A : pharmacokinetic after a single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipients of allogeneic bone marrow grafts."
Current Therapeutic Research.1981;(30): 5-18.
- (67) Noble, S. and Markham, A.
"Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral)."
Drugs.1995; 50(5): 924-41.
- (68) Lindholm, A.
"Therapeutic monitoring of cyclosporin--an update."
Eur J Clin Pharmacol.1991; 41(4): 273-83.
- (69) Lindholm, A.
"Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man."
Ther Drug Monit.1991; 13(6): 465-77.
- (70) Buzyn-Veil, A.
Ciclosporine A. Le livre de l'interne - Hématologie. Médecine-Science Flammarion.1997: 341-352.
- (71) Kelly, P. A., Wang, H., Napoli, K. L., Kahan, B. D. and Strobel, H. W.
"Metabolism of cyclosporine by cytochromes P450 3A9 and 3A4."
Eur J Drug Metab Pharmacokinet.1999; 24(4): 321-8.
- (72) Barre, J.
"[Circulating forms of cyclosporin A]."
Therapie.1992; 47(4): 301-4.

- (73) Gupta, S. K., Manfro, R. C., Tomlanovich, S. J., Gambertoglio, J. G., Garovoy, M. R. and Benet, L. Z.
"Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration."
J Clin Pharmacol.1990; 30(7): 643-53.
- (74) Humbert, H.
"Metabolites of cyclosporine: blood and tissue levels. Biological activity?"
Int J Rad Appl Instrum B.1990; 17(7): 723-7.
- (75) Balakrishnan, K. and Pandey, A.
"The panorama of cyclosporin research."
J Basic Microbiol.1996; 36(2): 121-47.
- (76) Agarwal, R. P., Threatte, G. A. and McPherson, R. A.
"Temperature-dependent binding of cyclosporine to an erythrocyte protein."
Clin Chem.1987; 33(4): 481-5.
- (77) Britton, K., Atkinson, K., Downs, K. and Biggs, J.
"The correlation of cyclosporine serum and whole blood concentrations with toxicity and efficacy after human marrow transplantation."
Transplant Proc.1985; 17(2): 1667-70.
- (78) Simon, N., Barre, J., Jolliet, P., Urien, S. and Tillement, J. P.
"[Mediators involved in the nephrotoxicity of cyclosporin A]."
Therapie.1997; 52(4): 329-33.
- (79) Dunn, C. J., Wagstaff, A. J., Perry, C. M., Plosker, G. L. and Goa, K. L.
"Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation."
Drugs.2001; 61(13): 1957-2016.
- (80) Skorecki, K. L., Rutledge, W. P. and Schrier, R. W.
"Acute cyclosporine nephrotoxicity--prototype for a renal membrane signalling disorder."
Kidney Int.1992; 42(1): 1-10.
- (81) Schachter, M.
"Cyclosporine A and hypertension."
J Hypertens.1988; 6(7): 511-6.
- (82) Bagnis, C. and Deray, G.
"[Calcium inhibitors in the management of hypertensive patients on cyclosporine]."
Arch Mal Coeur Vaiss.1998; 91(4): 411-4.
- (83) Gijtenbeek, J. M., van den Bent, M. J. and Vecht, C. J.
"Cyclosporine neurotoxicity: a review."
J Neurol.1999; 246(5): 339-46.
- (84) Atkinson, K., Biggs, J., Darveniza, P., Boland, J., Concannon, A. and Dodds, A.
"Cyclosporin-associated central nervous system toxicity after allogeneic bone marrow transplantation."
Transplantation.1984; 38(1): 34-7.

- (85) Farthing, M. J., Clark, M. L., Sloane, J. P., Powles, R. L. and McElwain, T. J.
"Liver disease after bone marrow transplantation."
Gut.1982; 23(6): 465-74.
- (86) Sarkodee-Adoo, C., Sotirescu, D., Sensenbrenner, L., Rapoport, A. P., 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.
- (87) Bleyzac, N. and Maire, P.
"Modèles pharmacocinétiques de population: méthodes et application à l'antibiothérapie."
Pyrexie.1998; 2(4): 155-160.
- (88) Jelliffe, R. W., Schumitzky, A., Van Guilder, M., Liu, M., Hu, L., Maire, P., *et al.*
"Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control."
Ther Drug Monit.1993; 15(5): 380-93.
- (89) Kojima, S., Inaba, J., Yoshimi, A., Takahashi, Y., Watanabe, N., Kudo, K., *et al.*
"Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and total body irradiation."
Br J Haematol.2001; 114(3): 706-11.
- (90) Badell Serra, I., Olive Oliveras, T., Madero Lopez, L., Munoz Villa, A., Martinez Rubio, A., Verdeguer Miralles, A., *et al.*
"[Transplantation of umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells in children]."
An Esp Pediatr.2000; 53(6): 513-9.
- (91) Yu, L. C., Wall, D. A., Sandler, E., Chan, K. W., Grayson, G. and Kletzel, M.
"Unrelated cord blood transplant experience by the pediatric blood and marrow transplant consortium."
Pediatr Hematol Oncol.2001; 18(4): 235-45.
- (92) Maire PH, B. N., Jelliffe RW, Thalabard JC
"Théorie de l'adaptation de la posologie chez le sujet âgé."
Act. Pharm. Biol. Clin.1995;(8): 171-182.
- (93) Neudorf, S., Sanders, J., Kobrinsky, N., Alonzo, T. A., Buxton, A. B., Gold, S., *et al.*
"Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival."
Blood.2004; 103(10): 3655-61.
- (94) Remberger, M., Persson, U., Hauzenberger, D. and Ringden, O.
"An association between human leucocyte antigen alleles and acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation."
Br J Haematol.2002; 119(3): 751-9.
- (95) Woronoff-Lemsi MC, L. S., Husson MC
"Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques: éléments de méthodologie."
Dossier du CNHIM.2000;(1): 40-51.

(96) CES, C. d. é. d. l. s. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.

Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.

www.ces-asso.org, consulté le 13 mars 2005.

(97) Simon, J.

Evaluation Economique du médicament. Eska, Editions Alexandre Lacassagne; 2001.

(98) Drummond MF, O. B. B., Stoddart GL, Torrance GW

Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. *Economica*; 1998.

(99) Martin, P., Bleyzac, N., Souillet, G., Galambrun, C., Bertrand, Y., Maire, P. H., *et al.*

"Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors."

Bone Marrow Transplant. 2003; 32(9): 881-7.

(100) ATIH. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation.

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation.

<http://www.atih.sante.fr/>, consulté le 23 mars 2005.

(101) Barker, J. N., Davies, S. M., DeFor, T., Ramsay, N. K., Weisdorf, D. J. and Wagner, J. E.

"Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis."

Blood. 2001; 97(10): 2957-61.

(102) Saarinen-Pihkala, U. M., Gustafsson, G., Ringden, O., Heilmann, C., Glomstein, A., Lonnerholm, G., *et al.*

"No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission."

J Clin Oncol. 2001; 19(14): 3406-14.

(103) Sharathkumar, A., Thornley, I., Saunders, E. F., Calderwood, S., Freedman, M. H. and Doyle, J.

"Allogeneic bone marrow transplantation in children with chronic myelogenous leukemia."

J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24(3): 215-9.

(104) Woolfrey, A. E., Anasetti, C., Storer, B., Doney, K., Milner, L. A., Sievers, E. L., *et al.*

"Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children."

Blood. 2002; 99(6): 2002-8.

(105) Orphanet. Orphanet.

Orphanet.

www.orpha.net, consulté le 27 février 2005.

(106) Destache, C. J., Meyer, S. K., Bittner, M. J. and Hermann, K. G.

"Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis."

Ther Drug Monit. 1990; 12(5): 419-26.

(107) Burton, M. E., Ash, C. L., Hill, D. P., Jr., Handy, T., Shepherd, M. D. and Vasko, M. R.

"A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration."

Clin Pharmacol Ther.1991; 49(6): 685-94.

(108) Kimelblatt, B. J., Bradbury, K., Chodoff, L., Aggour, T. and Mehl, B.

"Cost-benefit analysis of an aminoglycoside monitoring service."

Am J Hosp Pharm.1986; 43(5): 1205-9.

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.

