Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Bull Cancer 2018; □□: □□□

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Article original

Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Edouard Forcade [1], Agnès Bonnin [2], Judith Desoutter [3], Francisca Nacimento [4], Isabelle Roch-Torreilles [5], Flore Vigneron [5], Jean-Michel Boiron [6], Ibrahim Yakoub-Agha [7,8], Nicolas Simon [9,10]

Reçu le 4 mai 2018
Accepté le 9 juillet 2018
Disponible sur internet le :

1. CHU Bordeaux, service hématologie clinique et thérapie cellulaire, 33000 Bordeaux, France
2. AP–HP, hôpital Saint-Antoine, service hématologie clinique et thérapie cellulaire, 75012 Paris, France
3. CHU Amiens, service hématologie clinique et thérapie cellulaire, 80054 Amiens, France
4. CHU Réunion site, banque de cellules et tissus, 97448 Saint-Pierre, France
5. CHU Montpellier, pharmacie site Saint-Éloi, 34295 Montpellier, France
6. Université de Bordeaux, hématologie-transfusion, UFR médecine, Inserm U1034, 1, avenue de Magellan, 33600 Pessac, France
7. CHU Lille, maladies du sang, unité d'allogreffe de CSH, 59000 Lille, France
8. Université Lille, U995 – LIRIC, Lille Inflammation Research International Center, 59000 Lille, France
9. Université Lille, EA 7365 – GRITA – Groupe de Recherche sur les formes injectables et les technologies associées, 59000 Lille, France
10. CHU Lille, Institut de Pharmacie, 59000 Lille, France

Correspondance :
Nicolas Simon, Faculté de Pharmacie, EA 7365, GRITA – laboratoire de biopharmacie, pharmacie galénique et hospitalière, 3, rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille cedex, France.
nicolas.simon@univ-lille.fr

Mots clés
Pharmacie clinique
Hématologie
Greffe de cellules souches

Résumé

Depuis plusieurs années, en France, l'intégration d'un pharmacien clinicien en unité de soins a permis d'optimiser la prise en charge des patients ainsi que l'organisation hospitalière en place. En oncohématologie, les patients pris en charge dans le cadre de greffe de cellules souches hématopoïétiques appartiennent à une population complexe, du fait, notamment des patients de pédiatrie et du recul de l'âge d'éligibilité à la greffe. De plus, leur polymédication ainsi que les conséquences d'une immunosuppression au long cours en fait une population d'autant plus fragilisée et à risque de complications. Depuis sa 6e édition, le référentiel JACIE définit pleinement le rôle du pharmacien clinicien, ses domaines de compétence et sa place dans la structure des unités de greffe. Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les huitièmes Ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe,

© 2018 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

organisé par la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire en septembre 2017, ont permis de proposer l'établissement d'un cadre consensuel concernant la place et les missions du pharmacien clinicien en unité de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire.

Keywords
Clinical pharmacy
Hematology
Stem-cell transplantation

Summary

Clinical pharmacy in a bone marrow and cellular therapy transplantation ward–which methods to put in place: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)

Since, several years the integration of a clinical pharmacist in medical units led to improve the patients' care in France. In the frame of stem cell engraftment, patients belong to a particularly complex population, notably due to pediatric patients or because the age to engraft adult patients is higher. Moreover, because of many reasons, such as numerous medications intake or long-term immunosuppression, these patients are very fragile and at risk of complications. Since the 6th edition, the JACIE standard gives a definition of the role of clinical pharmacist with its competence area and its place in the medical ward. In the aim to standardize the procedures of stem cell transplantation, this 8th congress of the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy has proposed a collective proposition of the place and the missions of clinical pharmacists in the transplant units.

Question posée

L'implication du pharmacien dans la prise en charge des patients est incontournable pour tous les problèmes relatifs aux médicaments ou aux dispositifs médicaux stériles. Certains profils de patients (pédiatrie ou, au contraire, vieillissement des patients éligibles à la greffe) rendent de plus en plus complexe cette prise en charge. En résulte une augmentation du risque dans la gestion de leurs traitements. Le rôle du pharmacien clinicien prend toute sa valeur dans ces situations.

À l'hôpital, les missions du pharmacien s'étoffent par leur implication quotidienne dans les services de greffe. Ceci ne repose, pour l'instant, que sur des initiatives locales souvent limitées par le manque de moyens humains.

Dans l'objectif d'harmoniser les pratiques, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) émet des recommandations de déploiement des activités de pharmacie clinique dans les unités de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire.

État actuel de la question

La pharmacie clinique en France et ailleurs

La pharmacie clinique est née dans les années 1960 aux États-Unis suite à des procès faits à l'encontre de médecins pour des évènements iatrogènes d'origine médicamenteuse. La première définition de cette activité donnée par Walton est « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Cette discipline a poursuivi son développement au Québec dans le milieu des années 1970, essentiellement en établissements de santé.

Le modèle québécois a été rapporté dès les années 1980 en France où la pharmacie clinique devient une discipline universitaire à part entière. Son essor sur le territoire national, dans l'exercice quotidien, est plutôt récent. Il est confirmé par l'évolution récente de la réglementation sur les missions du pharmacien (article L.5126-1 du Code de la santé publique). Beaucoup d'initiatives de pharmacie clinique sont aujourd'hui reconnues et soutenues par les instances.

La Société française de pharmacie clinique (SFPC) définit la pharmacie clinique comme « une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé ». (http://sfpc.eu/fr/la-sfpc/presentation.html).

Ainsi, les activités de pharmacie clinique sont de natures très variées et peuvent être réalisées depuis la pharmacie ou directement dans les services de soins. Parmi les activités de pharmacie clinique centralisées, on peut citer : l'analyse pharmaceutique, l'information sur les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux stériles) et leur bon usage, l'évaluation de leur utilisation, la formation des personnels de santé, la recherche clinique, la participation aux systèmes des vigilances (pharmaco- et matériovigilance). Parmi les activités décentralisées (dans les unités de soins), on peut citer : la conciliation

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

médicamenteuse, la participation à la visite médicale, le management des protocoles thérapeutiques, l'entretien pharmaceutique ciblé (pharmacocinétique, thérapeutique, plan de prise…), la gestion des effets indésirables médicamenteux, les conseils au patient, l'éducation thérapeutique [1]. L'*American College of Clinical Pharmacists* a actualisé en 2017 les compétences que devaient posséder les pharmaciens cliniciens [2]. Outre celles communes à tous les professionnels de santé (communication, professionnalisme, développement professionnel continu), les compétences techniques sont également abordées, incluant les activités en relation directe avec les patients (ex : évaluer les besoins médicamenteux, suivre et surveiller le devenir des plans thérapeutiques), la connaissance en pharmacothérapie (ex : appliquer le savoir en pharmacologie, physiopathologie, utiliser les preuves scientifiques comme base de décision thérapeutique) ou utiliser les outils de santé publique (ex : utiliser les outils de dispensation informatique, appliquer des connaissances de pharmacoéconomie).

Intérêts à la pratique quotidienne de la Pharmacie Clinique en unité de greffe

Depuis plusieurs années, l'implémentation de la pharmacie clinique a montré des bénéfices indéniables dont celui de concourir à la réduction de la mortalité par certaines activités [3,4]. L'intégration d'un pharmacien clinicien a permis d'optimiser à la fois la prise en charge des patients et l'organisation hospitalière en place, comme le montrent certains précédents retours d'expériences chez l'adulte [5,6] ou en pédiatrie [7]. L'expérience rapportée par Valgus et al. a démontré un intérêt du déploiement des activités de pharmacie clinique, à savoir :

- le management des problématiques liés aux soins de support;
- les conseils et l'éducation des patients;
- améliorer l'efficience de l'administration des médicaments injectables (ex : rituximab) [5].

Dans son premier rôle, le pharmacien clinicien intervenait sur des symptômes courants (ex : nausées, vomissements, douleur…) suivant des algorithmes décisionnels développés spécifiquement. Cette activité qui avait pour objectif d'assister l'oncologue dans la gestion des symptômes associés au cancer était revue régulièrement par le médecin. Ceci a notamment permis selon les auteurs d'accroitre l'efficience de la consultation médicale. Le deuxième rôle était dévolu au conseil pharmaceutique auprès des patients sur les médicaments prescrits et à l'anticipation de la gestion des effets indésirables. Le suivi pharmaceutique des patients a, entre autres, permis l'ajustement des traitements de soins de support (ex : antiémétiques, antidouleurs). Par ailleurs, l'ouverture de cette activité au pharmacien a permis de standardiser la pratique et de la généraliser à tous les patients avant l'initiation de leur traitement. En parallèle, les infirmiers ont gagné du temps pour l'administration des médicaments, notamment intraveineux. Enfin dans la troisième activité, le regard du pharmacien sur l'administration des médicaments par voie intraveineuse (notamment le rituximab) a permis d'optimiser le temps dédié à l'administration et de permettre de standardiser la pratique d'augmentation des débits d'administration en garantissant la sécurité des patients et donc de libérer des plages de traitement (environ 2 à 3 patients/semaine) [5]. Concernant les traitements par nutrition parentérale totale utilisés dans une unité de greffe de moelle osseuse, une étude menée en groupes parallèles a comparé l'effet de l'encadrement quotidien des prescriptions et des administrations par l'équipe de pharmacie clinique par rapport à l'absence d'intervention. Les résultats de cette étude ont montré un meilleur maintien voire une amélioration des paramètres nutritionnels, telle que la préalbumine (intervention : 3,77 ± 8,76 vs contrôle : -3,93 ± 7,81 mg/dL ; p = 0,002) et une amélioration des paramètres cliniques tels que la durée d'antibiothérapie (intervention : 11,3 ± 5,7 vs contrôle : 14,66 ± 5,7 jours ; p = 0,02), les désordres électrolytiques (intervention : 2,7 ± 2,09 vs contrôle : 6,9 ± 4,06 % ; p = < 0,01) ou la durée de séjour hospitalier (intervention : 24,7 ± 6,2 vs contrôle : 29,5 ± 8 jours ; p = 0,04) sans impact sur le processus de greffe [6]. En pédiatrie, une étude réalisée dans un établissement universitaire canadien a décrit que les interventions pharmaceutiques réalisées quotidiennement ont permis de résoudre des problématiques relatives aux médicaments, notamment l'identification d'effets indésirables (23,8 %), des problématiques de dosage de médicaments (23,3 %), des pathologies/symptômes non traités (17,5 %) ou des problèmes lors de l'administration (17,0 %) [7]. Dans cette étude, plus de 90 % (i.e. 93,2 %) des propositions émises par le pharmacien ont été acceptées sans modification par les médecins [7].

En France, l'implication de la pharmacie en onco-hématologie s'est notamment développée par l'ouverture des unités de préparation centralisée des cytotoxiques. Le lien quotidien entre les équipes médicales et pharmaceutiques permettait au pharmacien de conseiller les médecins sur l'adaptation des doses ou optimiser la gestion des protocoles de soins. L'implication totale de l'équipe pharmaceutique dans les unités de soins est limitée, mais devrait se développer au travers de différentes activités que nous listerons dans les paragraphes suivants. L'étude IMPACTO, qui avait pour objectif de décrire les activités de pharmacie clinique en onco-hématologie en France, a montré que, sur les 17/33 centres répondeurs, les activités de pharmacie clinique étaient réparties comme suit : référencement des nouveaux médicaments en cancérologie (25,5 %), participation aux RCP (53 %), analyse des prescriptions d'anticancéreux (100 %), analyse complète des prescriptions médicamenteuses du patient (9,6 %). Ces activités correspondent le plus aux activités actuelles des pharmaciens en onco-hématologie [8].

Le référentiel JACIE depuis sa 6^{e} édition définit aussi pleinement le rôle du pharmacien clinicien, ses domaines de compétence, sa place dans la structure des unités de greffe, tout en maintenant une formation spécialisée et continue en incluant les

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

nouvelles problématiques de thérapie cellulaire (http://www.jacie.org/standards/6th-edition-2015).

Moyens disponibles

La dernière version du référentiel JACIE (http://www.jacie.org/7th-edition), l'analyse de la littérature et des ateliers précédents ont servi à l'élaboration de ces recommandations.

Enquête sur les pratiques des centres de la SFGM-TC

Une enquête sur le déploiement des activités de pharmacie clinique dans 33 centres de greffe français a été réalisée entre mi-juillet et fin août 2017. Vingt-quatre centres sur 33 ont participé. Les praticiens (16 médecins et 8 pharmaciens) ont tous répondu connaître la pharmacie clinique. Dix-huit centres (75 %) disposent d'une activité de pharmacie clinique dans les unités de greffe. Tous les pharmaciens ayant répondu ont mentionné la présence d'une activité de pharmacie clinique dans leur service. Les services n'en disposant pas expriment comme raison principale le manque de moyens humains et financiers. À la question « quelles activités de pharmacie clinique vous semblent importantes à mettre en place ? », 7 médecins ont répondu. Globalement, les réponses concernent l'élaboration/participation aux protocoles de soins, le bon usage des médicaments (anti-infectieux, molécules onéreuses…), l'optimisation des pratiques de perfusion, l'établissement du bilan de médication (conciliation médicamenteuse), l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la réalisation d'entretiens pharmaceutiques (à la sortie d'hospitalisation ou sous forme de consultations) ou la participation aux ateliers d'éducation thérapeutique.

En termes de formation, tous les pharmaciens ont émis le besoin d'une formation spécifique pour la Pharmacie Clinique en onco-hématologie. Les thématiques de formation proposées sont très diverses et concernent les traitements médicamenteux (infectiologie, protocoles de chimiothérapie relatifs au conditionnement de greffe, médecines complémentaires…) ou l'organisation (essais cliniques, pharmacovigilance…).

Méthodologie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [9]. Une revue de la littérature a été réalisée (indexation Pubmed). Une enquête des pratiques actuelles a été menée avant la tenue des Ateliers d'Harmonisation. Ces données recueillies ont été associées aux avis d'experts.

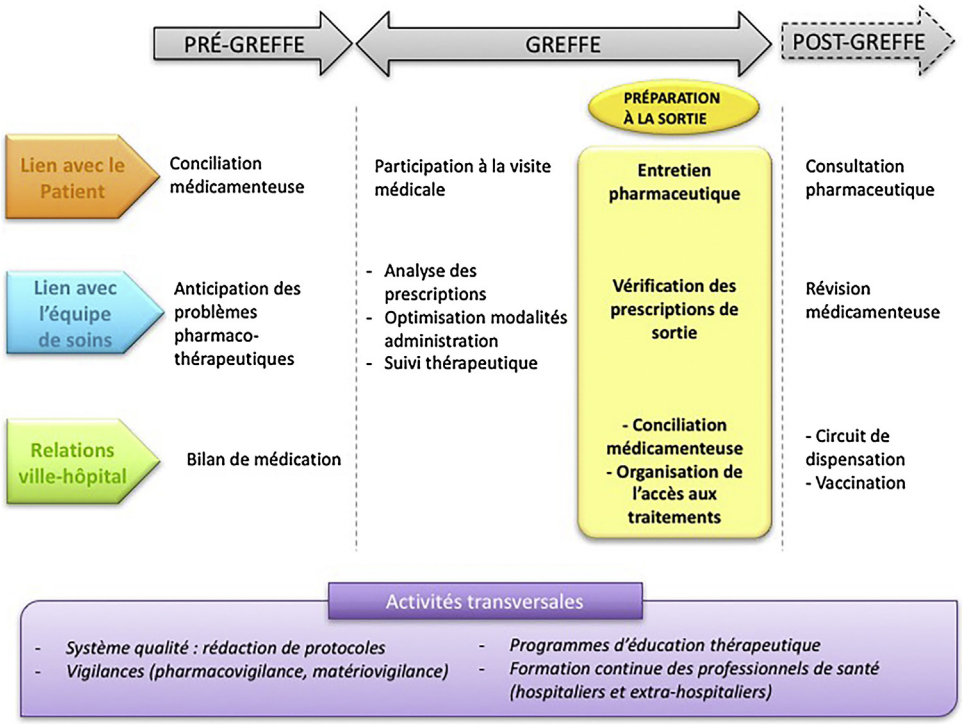

FIGURE 1

Activités de Pharmacie Clinique identifiées dans le parcours de soins du patient greffé

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Tableau I

Présentation et priorisation des activités de Pharmacie Clinique pouvant être intégrées dans les unités de soins en hématologie adapté de [1]. Degré de priorisation : 1 : prioritaire ; 2 : proposé

Activités de pharmacie clinique	Description de l'activité	Intérêts/bénéfices attendus	Degré de priorisation
Évaluation de l'utilisation des produits de santé	Évaluation de l'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux avec un rendu au niveau de l'hôpital (COMEDIMS, CME)	Élaboration de recommandations de bon usage au sein de l'établissement	1 (CAQES Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins)
		Aide au respect du contrat de bon usage	
Information sur les produits de santé	Formalisation d'une information sur les médicaments ou les dispositifs médicaux aux autres professionnels de santé	Amélioration de la qualité de la prise en charge thérapeutique	1 (arrêté 6 avril 2011, JACIE Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT)
		Réduction de l'iatrogénie médicamenteuse	
Analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses [13]	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales	Réduction de l'iatrogénie médicamenteuse	1 (arrêté 6 avril 2011, JACIE)
	Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.	Optimisation thérapeutique	
	Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, contrôle de l'observance	Minimisation des coûts	
		Adhésion au traitement optimale	
Gestion des effets indésirables Gestion des erreurs médicamenteuses	Correction et prévention des effets indésirables	Amélioration de la qualité et de la sécurité des soins	1 (JACIE)
	Déclaration de pharmacovigilance et matériovigilance		
	Déclaration des erreurs médicamenteuses		
	Participation à l'analyse des évènements indésirables, des erreurs médicamenteuses et à la planification des actions d'amélioration (CREX, RMM, REMED)		
Participation aux protocoles de soins	Participation à la rédaction des protocoles de soins	Harmonisation des pratiques	1 (JACIE)
Participation aux RCP	Connaissance des protocoles de soins décidés en RCP	Vérification de la conformité des prescriptions	2
	Connaissance et prise en compte des paramètres physiologiques du patient	Adéquation de la prescription avec la décision prise en RCP	
	Inclusion dans un protocole de recherche clinique	Anticipation des besoins en produits de santé	
	Information sur le médicament (nouvelles AMM, toxicités...)		
Participations aux visites médicales	Prise en compte de l'évolution clinique du patient dans l'adaptation des thérapeutiques	Révision des traitements en direct avec l'équipe médicale	2
Intégration du pharmacien à l'équipe de nutrition	Aide aux choix des apports nutritionnels	Amélioration de la prise en charge nutritionnelle	2
	Gestion des compatibilités des poches de nutrition parentérale totale avec les autres médicaments		

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Tableau I **(Suite).**

Activités de pharmacie clinique	Description de l'activité	Intérêts/bénéfices attendus	Degré de priorisation
Conciliation médicamenteuse à l'admission [Référentiel HAS décembre 2016]	Réalisation de l'historique médicamenteux permettant d'établir le bilan de médication (traitements pris, automédication, phytothérapie…) Recherche et correction des divergences non intentionnelles entre le traitement avant l'hospitalisation et la première ordonnance hospitalière	Continuité de la prise en charge médicamenteuse Réduction des erreurs médicamenteuses Diminution du recours à l'hospitalisation	1
Conciliation médicamenteuse de sortie [Référentiel HAS décembre 2016]	Explication au patient de l'évolution de son traitement	Anticipation des besoins à la sortie	2
	Remise au patient d'une fiche d'information comportant les traitements à poursuivre ainsi que les traitements arrêtés	Continuité des soins, lien ville-hôpital	
	Remise d'un plan de prise		
	Transmission des informations à l'ensemble des professionnels de santé concernés par le biais d'une fiche de conciliation comportant le bilan de médication, le traitement complet et la raison des éventuels changements		
Consultations pharmaceutiques	Analyse des prescriptions médicamenteuses à distance	Vérification de la compréhension du traitement par le patient, optimisation de l'adhésion au traitement et autonomisation	2
	Information du patient sur les thérapeutiques, conseils de prise	Réduction de l'iatrogénie médicamenteuse	
	Conseils sur l'automédication	Optimisation thérapeutique	
	Remise d'un plan de prise médicamenteuse et de fiches explicatives sur les médicaments		
	Gestion des effets indésirables		
	Vérification de l'observance		
	Consultation pharmacocinétique		
	Une consultation pharmaceutique peut être réalisée lors de la conciliation médicamenteuse		
Formation des personnels de santé	Participation à la formation continue des autres professionnels de santé		2
Education thérapeutique	Participation à l'élaboration des programmes d'éducation thérapeutique Animations d'ateliers autour du patient greffé		2
Recherche clinique	Participation à la recherche biomédicale		2

Recommandations

Introduction

La prise en charge des patients éligibles à la greffe nécessite une coordination pluridisciplinaire (notamment médecins, pharmaciens et infirmiers, dont les infirmiers coordonnateurs) [5,10]. Dans ces recommandations, les activités de Pharmacie Clinique sont présentées et organisées selon le parcours de soins du patient : phase pré-greffe, au cours de la greffe, phase de suivi post-greffe. L'ensemble des activités sont résumées sur la *figure 1*. Une priorisation de chaque activité est proposée (*tableau I*).

Avant la greffe

Les objectifs sont :

- réduire le risque iatrogène ;
- anticiper les problèmes pharmaco-thérapeutiques prévisibles pendant la phase de greffe ;

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Logo CHU

Service d'Hématologie, Hôpital ....., CHU de .....

SFGM-TC Société Francophone de GREFFE DE MOELLE et de Thérapie Cellulaire

SYNTHESE PHARMACEUTIQUE PRE-ALLOGREFFE

Ce document de synthèse a pour but de résumer l'ensemble des informations pertinentes repérées en stade pré-greffe (consultations pharmaceutiques et médicales pré-greffe, RCP...) et d'anticiper la gestion administrative de certains médicaments.

Indication de la greffe:.....

Médecin référent et médecin greffeur: .....

Patient:

NOM: ..... Prénoms: .....
Âge : ..... ans DDN : ... /... /.....
Poids : ..... kg Taille : ..... cm Poids idéal..... kg IMC : ..... kg/m²

Histoire de la maladie:
.....
.....
.....
.....

Mode de vie:
.....
.....
.....

Comorbidités / ATCD notables:
.....
.....
.....
.....
Allergies:
.....
.....

Fonction d'organes:
- *Rénale :* ☐ Normale ☐ IRC: stade: .....; DFG: .....mL/min; Créat: .....
- *Hépatique :* ☐ Normale ☐ Bilan perturbé (détailler:.....)

☐ Insuffisance hépatique (détailler: .....)
☐ Surcharge en Fer (détailler: .....)
- *Cardiaque:* FEVG : .....%

Traitements habituels:
.....
...
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
...
.....
...

- Synthèse pharmaceutique pré-allogreffe
-

FIGURE 2

Fiche de synthèse pharmaceutique pré-allogreffe

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Logo CHU

Service d'Hématologie, Hôpital ....., CHU de .....

SFGM-TC Société Francophone de GREFFE DE MOELLE et de Thérapie Cellulaire

Historique des chimiothérapies:

- Nombre de lignes de traitements: .....
- Antécédent de chimiothérapie: .....
.....
.....
- Facteurs de risque de MVO:

☐ Non ☐ Oui: .....
.....

Allogreffe: **J0:**.....

Date d'entrée dans le service: ... / ... / ....

Type:
☐ Génoidentique ☐ Non familial ☐ Haploidentique
☐ CSP ☐ CSM ☐ USP
Compatibilité ABO: ☐ Pas d'incompatibilité ☐ Incompatibilité mineure ☐ Incompatibilité majeure
Statut CMV: ☐ D-/R- ☐ D-/R+ ☐ D+/R- ☐ D+/R+
Antécédents infectieux : ☐ VHB ☐ VHC ☐ VHE ☐ VIH ☐ Toxoplasmose
Compatibilité sexe donneur/sexe receveur: ☐ Oui ☐ Non

Protocole de chimiothérapie de conditionnement envisagé:
☐ MAC ☐ MA-RTC ☐ RIC ☐ Non MA ☐ Séquentiel
.....
.....
.....
.....
.....

Immunosuppresseurs:
☐ SAL (de J... à J...) ☐ ENDOXAN (J.../J...)
☐ Ciclosporine (à partir de J...) ☐ Tacrolimus (à partir de J...)
☐ Mycophénolate mofétil (à partir de J...) ☐ Méthotrexate (.....)

Traitement antifongique envisagé à l'entrée:
.....

Inclusion dans un protocole de recherche clinique:
.....
.....
.....
.....

Présence d'interactions médicamenteuses : ☐ Non ☐ Oui (détailler)
.....
.....
.....
.....

- Synthèse pharmaceutique pré-allogreffe -

FIGURE 2
(Suite)

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Tableau II
Niveaux d'analyse pharmaceutique selon la Société française de pharmacie clinique d'après Juste M. [13]

Type	Contexte	Contenu	Eléments requis
Analyse niveau 1 : revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2 : revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Idem niveau 1 + adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs	Idem niveau 1 + données biologiques
Analyse niveau 3 : suivi thérapeutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Idem niveau 2 + respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance, liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique	Idem niveau 2 + historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques

- faciliter le parcours de soins ;
- sécuriser l'utilisation des produits de santé.

Les activités de pharmacie clinique proposées sont :

- conciliation médicamenteuse d'entrée pro-active qui a pour finalité d'établir le bilan de médication [11,12], d'établir un score d'observance, d'identifier la prise d'automédication (ex : médecines complémentaires) [13]. Ainsi l'ensemble des traitements pris par le patient sont identifiés, synthétisés et intégrés dans le dossier médical du patient pour préparer la prescription médicamenteuse au moment de l'admission ;
- connaissance et prise en compte des paramètres physiologiques principaux du patient (âge, fonctions rénale, hépatique, cardiaque, poids, taille…) pouvant justifier d'une adaptation thérapeutique des médicaments (choix, posologies…), y compris du conditionnement pré-greffe [14] ;
- sensibilisation des patients au risque iatrogène médicamenteux et information sur la thérapeutique de façon globale.

Également, nous proposons d'associer le pharmacien clinicien aux RCP et de participer à l'une des consultations médicales pré-greffe. Un document de synthèse devrait être établi pour résumer l'ensemble des informations pertinentes repérées à ce stade et anticiper la gestion administrative de certains médicaments (ex : ATU) (*figure 2*).

Au moment de la greffe

Les objectifs sont :

- optimiser l'utilisation et la gestion des produits de santé dans l'unité de soins ;
- prévenir l'erreur médicamenteuse ;
- aider à la planification des administrations des médicaments ;
- faciliter l'accès aux produits de santé pendant l'hospitalisation (Pharmacien clinicien à l'interface entre l'unité de soins et la pharmacie de l'établissement (ex = lien avec l'unité des essais cliniques, l'unité de préparation des chimiothérapies, l'unité des dispositifs médicaux…)).

Les activités proposées sont :

- analyse pharmaceutique des prescriptions. Selon la Société française de pharmacie clinique, il existe 3 niveaux d'analyse des prescriptions médicamenteuses (*tableau II*) [15]. Nous recommandons une analyse de niveau 3 ou, à défaut, une analyse de niveau 2,
- vérification du bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux :
  - voie injectable : modalités de reconstitution et de dilution, débit de perfusion, compatibilités physico-chimiques [16], interactions contenu/contenant, montages de perfusion (réflexion autour de l'utilisation de dispositifs médicaux) [17],
  - voie orale : adéquation de la forme galénique à la clinique (ex : troubles de la déglutition, pédiatrie…) et à l'objectif thérapeutique,
  - autres voies : dispositifs d'inhalation, nébulisation, application des topiques et instillation des collyres…
- suivi pharmaco-thérapeutique : suivi des effets cliniques et des concentrations plasmatiques des anti-infectieux [18], immunosuppresseurs [19], anti-épileptiques [20]…
- intégration à l'équipe de nutrition : aide aux choix et à la gestion de la compatibilité des poches de nutrition parentérale totale avec les autres médicaments [6] ;
- gestion des effets indésirables (pharmacovigilance/matériovigilance).

Par ailleurs, nous proposons d'associer le pharmacien clinicien à la visite médicale journalière ou, à défaut, hebdomadaire.

Préparation à la sortie

Les objectifs sont :

- autonomiser le patient/son entourage à la gestion des médicaments ;
- anticiper la continuité des soins ;
- amorcer la relation ville-hôpital.

Les activités de pharmacie clinique recommandées sont :

- autonomisation du patient/de l'entourage sur les prises médicamenteuses en insistant sur l'importance de la prise des

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Contact : Service d'Hématologie, Hôpital ..., CHU/CH de ... (Téléphone ...)

PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS : /!\ ce document n'est pas une ordonnance

Nom du patient :

	Médicaments (molécule, forme, voie d'administration)	Indication(s)	Matin	Midi	Soir	Coucher	Conseils et commentaires
ANTI-INFECTIEUX	**ORACILLINE®** (Phénoxyméthylpénicilline) cp 1MUI	Prévention des infections bactériennes	1		1		Pendant ou en dehors du repas, à vous de décider mais toujours de la même façon.
	ZELITREX® (Valaciclovir) cp 500mg	Prévention des infections virales (herpès, VZV, EBV, CMV)	1		1		Pendant ou à distance du repas, à vous de décider. Bien s'hydrater.
	NOXAFIL® (Posaconazole) cp 100mg	Prévention des infections fongiques	3				/!\ Traitement délivré par la **pharmacie hospitalière** et non par votre pharmacie de ville. Pendant ou à distance du repas.
	BACTRIM FORTE® (Sulfaméthoxazole-Triméthoprime) cp 800/160 mg	Prévention contre la pneumocystose et la toxoplasmose		1 *LMV*			3x/semaine, uniquement les **LUNDI - MERCREDI - VENDREDI**. De préférence pendant un repas.
	LEDERFOLINE® (Acide folinique) cp 25mg	Prévention de la toxicité hématologique du BACTRIM®		1 *samedi*			1x/semaine, uniquement le **SAMEDI.**
IMMUNOSUPRESSEURS	**NEORAL®** (Ciclosporine) capsules 10, 25, 50 et/ou 100mg	Immunosuppresseur. Prévention de la GVH et aide à la prise du greffon.	X		X		/!\ La posologie s'adapte en fonction du **dosage** de la ciclosporine dans le sang. Se reporter à la dernière ordonnance. Prendre **à heure fixe** (toutes les 12h) et toujours **de la même façon**. Attention: **pamplemousse** et **millepertuis** INTERDITS.
	CORTANCYL® (Prednisone) cp 1, 5 et/ou 20mg	Traitement de la GVH (maladie du greffon contre l'hôte)	40mg	40mg			En cours de **décroissance de dose** (diminution de la dose toutes les semaines). Ce médicament ne peut pas être arrêté brutalement (risque d'insuffisance surrénalienne).
	NOVATREX® (Méthotrexate) cp 2,5mg	Traitement de la GVH (maladie du greffon contre l'hôte)	10mg *= 4cp le mardi*				1x/semaine, uniquement le **MARDI.**
	Médicaments (molécule, forme, voie d'administration)	**Indication(s)**	**Matin**	**Midi**	**Soir**	**Coucher**	**Conseils et commentaires**
AUTRES	**EUPANTOL®** (Pantoprazole) cp 40mg	Protection gastrique	1				1h avant un repas et à distance (2h) des autres médicaments.
	DELURSAN® - CHOLURSO® (Acide ursodésoxycholique) cp 250 ou 500mg	Protection hépatique	500mg		500mg		Pendant un repas. Les gélules (ou comprimés) peuvent être ouvertes (ou écrasés) et mélangés dans de la compote ou confiture.
	CACIT VITAMINE D3® (calcium 1g / colécalciférol 880UI) sachet de granulés effervescents	Traitement préventif de l'ostéoporose (associé à la corticothérapie)	1				Verser le contenu du sachet dans un verre, ajouter une grande quantité d'eau, agiter, puis boire immédiatement la solution obtenue.
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES	**CORDARONE®** (amiodarone) cp 200mg	Traitement de la fibrillation auriculaire (=FA).	1				La FA est un trouble du rythme cardiaque (le pouls est irrégulier et le cœur bat généralement rapidement). Un des effets indésirables de la CORDARONE® est la dysfonction de la thyroïde. Un bilan thyroïdien de contrôle sera effectué.
	ATENOLOL® (aténolol) cp 50mg	Traitement de l'hypertension.	1		1		
	LERCAN® (lercanidipine) cp 10mg	Traitement de l'hypertension.	1				Prendre le matin pour éviter les hypotensions nocturnes (risque de chute)
	INNOHEP® (tinzaparine) seringue préremplie de 0.7 mL = 14000UI	Anticoagulant	1 inj				1 injection par jour de **0,6mL** par jour soit 12000UI. La FA peut favoriser la formation de caillot sanguin au niveau des cavités cardiaques (stagnation du sang). Ce caillot peut migrer dans la circulation générale (AVC, embolie pulmonaire, thrombose veineuse...). L'innohep permet de fluidifier le sang et d'éviter la formation d'un éventuel caillot.
		Entretien réalisé le ... par ...					
		Traitement(s) arrêté(s): ZYLORIC Allopurinol cp 100mg					

FIGURE 3

Exemple de plan de prise médicamenteuse

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

immunosuppresseurs [21] et des prophylaxies anti-infectieuses,
- optimisation de l'adhésion du patient à son traitement [22] ;
- conciliation médicamenteuse de sortie qui a pour finalité d'établir le bilan de médication reprenant toute ou partie du traitement à l'admission et y intégrant les nouveaux médicaments, d'expliquer au patient et à son entourage les éventuels changements ;
- consultation pharmaceutique : explication des différentes thérapeutiques prescrites, conseils de prise médicamenteuse, remise de plan de prises (*figure 3*) et de « fiches médicaments », gestion et prévention des effets indésirables, conseils sur l'automédication, information sur la disponibilité des médicaments en ville (rétrocession, chaîne du froid...) ;
- relation ville – hôpital : envoi d'un courrier pharmaceutique de sortie au médecin traitant et au pharmacien « référent » du patient.

En phase de suivi post-greffe

Les objectifs sont :
- surveiller l'observance des patients ;
- participer au suivi pharmacocinétique des médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- éduquer les patients aux risques liés à l'immunosuppression.

Les activités recommandées sont :
- consultations pharmaceutiques : surveillance de l'observance [23], éducation, analyse des prescriptions médicamenteuses à distance (dosages plasmatiques, interactions), gestion des prophylaxies anti-infectieuses en fonction du profil de tolérance et du délai post-greffe ;
  - Populations cibles :
  - mauvaise observance identifiée,
  - patients atteints de GVH,
  - réactivation virale,
  - complications métaboliques,
  - patients inclus dans les essais cliniques ;
- informer sur le circuit de dispensation des médicaments : exemples Ig IV, sérum autologue, rétrocession (ex : posaconazole), anticipation de la disponibilité en ville de médicaments spécifiques à la greffe (ex : ruxolitinib) ;
- éducation des patients aux risques liés à l'immunosuppression (ex : traitement prophylactique, vaccination [24], règles d'hygiène...).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun schéma officiel de suivi pharmaceutique des patients greffés. Toutefois, nous proposons un suivi régulier au long cours à adapter à chaque patient.

Participation aux activités transversales

Les objectifs sont :
- développer toute activité support nécessaire à la bonne prise en charge médicamenteuse du patient;
- participer à la qualité des soins;
- participer à la formation des professionnels de santé;
- développer des programmes d'éducation thérapeutique.

Qualité

Participation à l'application du référentiel JACIE.
Participation à la rédaction et mise à jour de protocoles thérapeutiques : traitements anti-infectieux, anti-émétiques, mucites, neutropénie fébrile, maladie veino-occlusive, traitement de la GVH, douleur et soins palliatifs...
Gestion des erreurs médicamenteuses et mise en place de méthodes d'analyse de risque [25].
Aide au respect des exigences réglementaires (hors AMM, Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins – CAQES).
Lien avec les équipes d'hygiène hospitalière.

Pharmacovigilance, matériovigilance

Participation à la déclaration.
Suivi et analyse des dossiers de vigilance déclarés.

Programmes d'éducation thérapeutique

Participation à l'élaboration du programme et de son contenu.
Animation d'ateliers autour des médicaments utilisés chez les patients greffés.

Formation des professionnels de santé

Formation des professionnels de santé au niveau hospitalier.
Formation des pharmaciens de ville [26] : possibilité d'*e-Learning* ciblé vers les pharmaciens prenant en charge des patients greffés.

Questions résiduelles

Plusieurs points restent à explorer :
- rôle du Pharmacien Clinicien dans les thérapies innovantes :
  - structuration (organisation de service, circuit des produits), formation (nouveaux effets indésirables),
  - CAR-T cells,
  - Transplantation de microbiote fécal...
- Proposition de formations ciblées :
  - personnels hospitaliers impliqués dans la prise en charge des patients greffés (médecins, pharmaciens cliniciens, infirmiers, diététiciens),
  - acteurs de santé extra-hospitaliers (pharmaciens d'officine, médecins généralistes, IDE libéraux).
- Élaboration de recommandations dédiées à la pédiatrie : posologies, galénique, PK/PD, éducation des enfants et parents (outils).

Conclusion

Ces premières recommandations ont permis de répertorier l'ensemble des activités de pharmacie clinique réalisables en unité d'hématologie, en complément du référentiel JACIE. La priorisation proposée de ces activités permettra à chaque centre de s'inscrire ou de poursuivre sa démarche de déploiement de la Pharmacie Clinique.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Forcade E, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2018), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.020

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu E, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. Ann Pharm Fr 2009;67:3–15.

[2] Saseen JJ, Ripley TL, Bondi D, Burke JM, Cohen LJ, McBane S, et al. ACCP Clinical Pharmacist Competencies. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2017;37:630–6.

[3] Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 1999;19:556–64.

[4] Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2007;27:481–93.

[5] Valgus JM, Faso A, Gregory KM, Jarr S, Savage S, Caiola S, et al. Integration of a clinical pharmacist into the hematology-oncology clinics at an academic medical center. Am J Health Syst Pharm 2011;68:613–9.

[6] Mousavi M, Hayatshahi A, Sarayani A, Hadjibabaie M, Javadi M, Torkamandi H, et al. Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. Support Care Cancer 2013;21:3441–8.

[7] Prot-Labarthe S, Therrien R, Demanche C, Larocque D, Bussières J-F. Pharmaceutical care in an inpatient pediatric hematopoietic stem cell transplant service. J Oncol Pharm Pract 2008;14:147–52.

[8] Le Guen R, Madelaine I, Tournamille J-F, Bellanger A, Astier A, Braguer D, et al. Étude impacto : analyse descriptive des pratiques de pharmacie clinique en cancérologie. Ann Pharm Fr 2015;73:223–8.

[9] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. Bull Cancer 2016;103:S193–7.

[10] Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, Kaiser TE, Taber DJ, Tichy EM, et al. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. Am J Transplant 2011;11:1576–83.

[11] Doerper S, Morice S, Piney D, Dony A, Baum T, Perrin F, et al. La conciliation des traitements médicamenteux : logigramme d'une démarche efficiente pour prévenir ou intercepter les erreurs médicamenteuses à l'admission du patient hospitalisé. Pharm Hosp Clin 2013;48:153–60.

[12] Haute Autorité de santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé–Guide. n.d.

[13] Hierl M, Pfirstinger J, Andreesen R, Holler E, Mayer S, Wolff D, et al. Complementary and alternative medicine: a clinical study in 1016 hematology/oncology patients. Oncology 2017;93:157–63.

[14] Simon N, Coiteux V, Bruno B, Taque S, Charbonnier A, Souchet L, et al. Adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2017;104(12S) [S99–105].

[15] Juste M, Pour le groupe « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la SFPC. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. Pharm Hosp Clin 2012;47:293–5.

[16] Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Amélioration des pratiques d'administration des antibiotiques injectables : proposition et évaluation d'un guide de compatibilité physico-chimique. J Pharm Clin 2007;26:143–50.

[17] Perez M, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Barthélémy C, Lebuffe G, et al. In vitro analysis of overall particulate contamination exposure during multidrug IV therapy: impact of infusion sets. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1042–7.

[18] Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a single institution experience. Infect Drug Resist 2016;9:243–52.

[19] Corrêa PM, Zuckermann J, Fischer GB, Castro MS. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. Pharm Pract 2016;14:683.

[20] Ratanajamit C, Kaewpibal P, Setthawacharavanich S, Faroongsarng D. Effect of pharmacist participation in the health care team on therapeutic drug monitoring utilization for antiepileptic drugs. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet 2009;92:1500–7.

[21] Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC. Pathol Biol 2014;62:197–203.

[22] Morrison CF, Martsolf DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:562–8.

[23] Belaiche S, Décaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. Int J Clin Pharm 2017;39:582–93.

[24] Carthon CE, Hall RC, Maxwell PR, Crowther BR. Impact of a pharmacist-led vaccine recommendation program for pediatric kidney transplant candidates. Pediatr Transplant 2017;21.

[25] Société française de pharmacie clinique. La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés–REMED- n.d.

[26] Prot-Labarthe S, Stil-Baudry J, Fahd M, Brion F, Bourdon O. The role of community pharmacists in the management of hematopoietic stem cell transplant recipients: knowledge and training. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35:188–92.

ARTICLE IN PRESS