

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE EN HÉMATOLOGIE :

le cas particulier de la leucémie myéloïde chronique

R. ROUFOSSE (1), Y. BEGUIN (2)

RÉSUMÉ : L'adhérence thérapeutique est essentielle puisqu'elle module l'efficacité du traitement, la survenue d'effets secondaires et les coûts socio-économiques qui y sont éventuellement associés. En hématologie, dans le cas particulier de la leucémie myéloïde chronique, l'étude «ADAGIO» réalisée par Noens et collaborateurs a démontré que l'observance thérapeutique est moins bonne que les praticiens, les patients et l'entourage de ceux-ci ne le croient. Ce manque d'adhérence peut engendrer une diminution de l'efficacité du traitement, notamment par imatinib. Des facteurs comme la chronicité de la maladie et la longueur du traitement modifient l'adhérence au cours du temps. Des méthodes simples, s'adressant tant au patient qu'au médecin devraient être développées en pratique courante afin d'améliorer cette adhérence au traitement.

MOTS-CLÉS : Adhérence - Leucémie myéloïde chronique (LMC) - ADAGIO

THERAPEUTIC OBSERVANCE IN HAEMATOLOGY :
THE PARTICULAR CASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
SUMMARY : Therapeutic adhesion is essential because it modulates the efficiency of treatment, the occurrence of side effects and the socioeconomic costs possibly associated with it. In haematology, in the particular case of Chronic Myeloid Leukemia, the «ADAGIO» study performed by Noens and co-workers demonstrated that therapeutic observance is lower than the practitioners, the patients and the family members believe it is. This lack of adhesion can engender a decrease of the efficiency of treatment, in particular by imatinib. Factors such as the chronicity of the disease and the length of treatment modify therapeutic adhesion over time. Simple methods, addressing both the patient and the doctor should be developed to improve this therapeutic adhesion.

KEYWORDS : Adherence - Chronic myeloid leukemia (CML) - ADAGIO

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection myélo-proliférative monoclonale caractérisée par l'expansion des cellules hématologiques porteuses de l'aberration chromosomique connue sous le nom de «chromosome de Philadelphie» (1). Pathologie rare, avec une incidence annuelle approximative de 1,5/10⁵, elle touche principalement les patients âgés. Elle évolue en 3 phases : la phase chronique caractérisée par l'expansion des cellules myéloïdes alors que la différenciation et la fonction cellulaires sont préservées, la phase accélérée et, enfin, la phase blastique qui survient après une durée variable d'évolution.

La formation du chromosome de Philadelphie est due à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 ((t;9;22)(q34;q11)) (2-3) qui conduit à la formation d'un nouveau gène de fusion, le BCR-ABL, encodant une tyrosine-kinase active. Cette protéine de fusion dérégule la tyrosine kinase constitutive et est responsable de la genèse de la leucémie.

La découverte de cette anomalie a conduit au développement d'une thérapie moléculaire, ciblée. L'imatinib (Glivec®), un inhibiteur sélectif de la tyrosine-kinase BCR-ABL, a révolutionné le traitement de cette pathologie, et est actuellement le traitement recommandé en première

phase chronique. Avant la découverte de cette molécule, la survie était approximativement estimée de 3 à 5 ans.

D'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL, tels que le nilotinib (Tasigna®) ou le dasatinib (Sprycel®) sont maintenant aussi utilisés.

L'IMATINIB (GLIVEC®)

Cette petite molécule cible et inhibe la tyrosine kinase BCR-ABL par une réaction compétitive au niveau du site de l'ATP (4-6) avec une sélectivité importante (7). Elle a démontré son efficacité dans les phases chronique et accélérée, aussi bien que dans la phase blastique (8-9) de la LMC. Selon l'étude IRIS, chez les patients récemment diagnostiqués, le traitement par imatinib conduit à un taux élevé de rémissions cytogénétiques complètes (plus de 87%) (10) et à des rémissions moléculaires avec des taux indétectables de transcrits BCR-ABL (11). Le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 93% et le taux de survie globale de 89% (12-14).

Certaines études (Picard and all, Larson et all.) ont démontré que des taux plasmatiques plus élevés d'imatinib sont associés à des taux plus élevés de réponses cytogénétiques complètes (CCy®) et à des réponses moléculaires majeures (MM®). L'évaluation de la maladie résiduelle nécessite un monitoring moléculaire par PCR quantitative. Ce monitoring a démontré que la

(1) Assistant Clinique, (2) Chef de Service d'Hématologie, CHU de Liège.

réduction du nombre de transcrits BCR-ABL est associée à une amélioration de la survie (15).

Des taux plasmatiques adéquats d'imatinib sont donc essentiels pour obtenir les objectifs thérapeutiques.

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE : L'ÉTUDE ADAGIO

L'adhérence à un traitement est définie, selon l'OMS, comme le degré de correspondance entre le comportement du patient et les recommandations fournies par le prestataire de soins (16).

Dans l'étude ADAGIO, Noens et collaborateurs ont étudié, sur une période prospective de 90 jours, la prévalence de la non-adhérence à l'imatinib chez les patients atteints de LMC. Les objectifs secondaires étaient, premièrement, de développer un modèle de corrélation multivariée d'association entre divers déterminants et différentes mesures de la non-adhérence et, deuxièmement, d'évaluer si la réponse au traitement était associée avec le degré d'adhérence.

202 patients, sous imatinib depuis au moins 30 jours, ont été recrutés en Belgique, dans 34 centres différents, et 169 ont été considérés comme «analysables».

L'âge moyen des patients était de 57+/- 14 ans, la majorité était des hommes et quasiment tous étaient d'origine caucasienne. La plupart vivaient en famille (78,7%) alors que 19,5% vivaient seuls et 1,8% en institution.

Le diagnostic de LMC avait été posé en moyenne dans les 49+/-41 mois précédents. A ce moment, 45% des patients étaient symptomatiques et 98% étaient en phase chronique de leur maladie.

Au moment de l'inclusion dans l'étude, 147 (87%) patients avaient une réponse hématologique complète, 129 (76%) étaient en réponse cytogénétique, parmi lesquels 110 (65%) avaient une réponse cytogénétique complète (CCy[®]).

Un système d'échelle visuelle analogique a été utilisé pour déterminer l'adhérence des patients à leur traitement. En général, le degré d'adhérence obtenu sur base des réponses apportées par les patients, les médecins et les membres de la famille était très élevé (94,9 à 97,1 sur une échelle de 0 à 100) à la fois à l'inclusion et au terme de l'observation. Respectivement à l'inclusion et au terme de l'observation, 36% et 37% des patients ont reconnu un manque d'adhérence. Les comportements les plus fréquents étaient l'oubli d'une prise (16% à l'inclusion,

13% au terme) et la prise décalée de plus de 2 heures par rapport à l'horaire recommandé (22% à l'inclusion et 25% au terme).

Le comptage des gélules a été utilisé pour calculer le pourcentage des doses prises par rapport aux doses prescrites durant la période des 90 jours. Le pourcentage moyen de prise de l'imatinib prescrit était de 91%. Septante et un pourcent des patients prenaient moins que la dose prescrite et 15% plus (jusqu'à 202% de la dose !). Seuls, 14% des patients étaient parfaitement adhérents, avec 100% de prise de doses d'Imatinib prescrites.

Une analyse multi-variée a été opérée afin de déterminer les facteurs influençant l'adhérence et la non-adhérence au traitement.

La compréhension de la maladie et du traitement, un niveau éducationnel suffisant (école secondaire), le nombre de patients atteints de LMC vus par le médecin au cours de l'année précédente, la durée moyenne de la première visite chez un patient nouvellement diagnostiqué sont des facteurs qui augmentent l'adhérence, tandis que des facteurs comme l'âge, le délai depuis le diagnostic, l'isolement, le fait d'être un homme, la longueur de la prise de l'imatinib, une dose de plus de 600 mg/j, la qualité de vie, l'importance des soins nécessaires, la durée courte de la visite de contrôle et le faible nombre d'années de pratique du médecin sont des facteurs favorisant la non-adhérence.

Enfin, la non-adhérence au traitement, mesurée par comptage des gélules prises, exprimé en pourcentage de dose totale, a permis de mettre en évidence des niveaux de réponses variables au traitement. En moyenne dans cette étude, les patients présentant une réponse suboptimale avaient des taux significativement plus élevés d'absence de prise du médicament (23%+/-24) que ceux chez qui la réponse était optimale (7%+/-9).

Parmi les patients traités par imatinib pour plus de 12 mois, ceux qui avaient obtenu des réponses cytogénétiques complètes avaient des taux de non-adhérence significativement moins élevés (9%+/-19) que ceux dont la réponse cytogénétique n'était que partielle (26%+/-24). Ces observations sont également valables indépendamment de la longueur du traitement.

En moyenne, les patients dont la réponse était moins bonne avaient pris entre 74 et 77% de la dose prescrite, tandis que les patients avec une meilleure réponse avaient pris 90 à 93% de la dose prescrite.

DISCUSSION

Alors que l'adhérence à l'imatinib chez les patients atteints de LMC est généralement perçue comme très élevée à la fois par le personnel médical, les patients et leur famille, les résultats de l'étude ADAGIO réalisée par Noens et collaborateurs montre une proportion significative de patients non-adhérents. En effet, près de 30% des patients étudiés ne sont pas totalement adhérents à leur traitement.

Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par différentes études réalisées auparavant, dont une bonne partie concernait des maladies cancéreuses (17).

Ces constatations sont surprenantes étant donné que le traitement par imatinib est très efficace chez les patients atteints de LMC : il permet d'obtenir des réponses cytogénétiques et moléculaires complètes et, par-là, permet de réduire les symptômes liés à la maladie. De plus, la facilité de la prise orale de l'imatinib et sa tolérance en termes d'effets secondaires par rapport à d'autres agents anti-cancéreux devraient également favoriser une très haute observance au traitement.

Ces facteurs devraient en principe suffire à convaincre les patients souffrants de LMC d'être très adhérents. D'une façon générale, une bonne adhérence permet de réduire de 26% la survenue d'effets indésirables (18), même si cela n'est pas nécessairement vrai dans la LMC qui est souvent asymptomatique.

L'analyse multi-variée montre que la non-adhérence peut être une fonction liée au patient, au praticien ou à l'institution dans laquelle il est traité. Les médecins et les centres de traitement interviennent pour 30% dans la perception du patient de son degré d'adhérence. Ceci atteste de l'importance de la relation médecin-patient et doit engager les praticiens à une attention particulière. La multiplication des visites et l'allongement des plages horaires de consultation pourraient favoriser une meilleure adhérence au traitement.

Le statut social des patients est un facteur influençant l'adhérence. Être un homme, habiter seul, avoir un niveau d'études scolaires faible sont des facteurs qui influencent de manière négative l'adhérence. Par contre, une meilleure connaissance de la maladie et de son traitement, une efficacité importante dans la gestion de son traitement à long terme et être en possession d'un diplôme d'enseignement secondaire supérieur influencent de manière positive l'adhérence à l'imatinib.

La chronicité et la longueur de la maladie sont également des facteurs qui influencent l'adhérence au traitement. Il semble en effet que les patients ont tendance à devenir plus laxistes en ce qui concerne leur traitement lorsqu'ils jugent leur état de santé satisfaisant.

En moyenne, les patients avec des taux de réponses plus faibles avaient pris entre 74 et 77% de la dose prescrite, tandis que ceux qui avaient des réponses optimales avaient pris entre 90 et 93% de la dose. Ceci constitue une preuve que la non-adhérence au traitement est associée avec des résultats moins bons, et qu'une adhérence complète au traitement est une cible clinique essentielle.

Afin d'augmenter l'adhérence, il semble important de modifier les croyances médicales actuelles. Dans l'étude ADAGIO, les praticiens ont évalué l'utilité et l'applicabilité de 13 stratégies augmentant l'adhérence. Celles qui ont reçu le plus d'avis favorables sont celles impliquant une participation active ou décisionnelle du médecin. Les stratégies nécessitant un rôle significatif du patient, soit par son comportement, soit avec des aides, ont été perçues de manière moins favorable, alors que le rôle critique de l'éducation du patient a été reconnu.

Une méta-analyse des interventions augmentant l'adhérence a toutefois montré que les stratégies combinant les interventions comportementales et éducationnelles ont un impact plus grand sur l'adhérence que celles qui n'interviennent que sur un seul des deux traits (19).

Afin d'augmenter l'adhérence, il semble donc nécessaire de développer des modèles d'intervention qui modifieront les pratiques cliniques et qui accompagneront les patients dans leur compréhension de la maladie et du traitement.

L'adhérence devrait être monitorisée quotidiennement durant le traitement des patients, en particulier chez les cancéreux dont l'espérance de vie peut être augmentée de manière significative par des traitements efficaces comme l'Imatinib. Ceci devrait être réalisé par le médecin durant les consultations, sans jugement, ni accusation. Si le praticien suspecte un manque d'adhérence, des méthodes secondaires directes (dosage sanguin, si disponible) ou indirectes (comptage des pilules, intervention d'un tiers, surveillance électronique) devraient être utilisées (20). En général, les méthodes combinées ont montré plus d'efficacité (21).

Enfin, lorsqu'un patient considéré comme normalement répondeur présente des réponses moins bonnes qu'attendues, la non-adhérence devrait être envisagée. Ceci permettrait la réa-

lisation d'économies budgétaires de soins de santé puisqu'avant de considérer qu'un patient est réfractaire et qu'il faut changer son traitement, une évaluation de son adhérence pourrait être réalisée de manière simple par les méthodes expliquées ci-dessus.

CONCLUSION

L'observance thérapeutique est moins bonne que le praticien, le patient et sa famille ne le croient. Des facteurs comme la chronicité de la maladie et la longueur du traitement modifient l'adhérence des patients au cours du temps. Les conséquences d'un manque d'observance peuvent être importantes en termes d'efficacité du traitement, de survenue d'effets secondaires et de coûts socio-économiques. Différents facteurs cliniques facilement influençables sont impliqués dans la non-adhérence au traitement. L'observance thérapeutique devrait être évaluée de manière rapprochée par les praticiens, préférentiellement à l'aide de méthodes impliquant les patients eux-mêmes.

BIBLIOGRAPHIE

- Nowell PC, Hungerford DA.— A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960, **132**, 1497-1501.
- Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR, et al.— Chromosomal localization of human cellular homologues of two viral oncogenes. *Nature*, 1982, **299**, 747-749.
- Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D.— Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*, 1990, **247**, 824-830.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al.— Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*, 1996, **2**, 561-566.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.— Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1031-1037.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al.— Activity of specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in the blast crisis in chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1038-1042.
- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al.— Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science*, 2000, **289**, 1938-1942.
- Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al.— Imatinib induces durable haematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia : results of a phase 2 study. *Blood*, 2002, **99**, 1928-1937.
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman, et al.— Imatinib induces haematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis : results of a phase 2 study. *Blood*, 2002, **99**, 3530-3539.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.— Five-year follow-up of patients receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2408-2417.
- Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al.— Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1423-1432.
- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman DM, et al.— Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 994-1004.
- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien SG, et al.— High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2004, **103**, 2873-2878.
- Hochhaus A, Druker BJ, Larson RA, et al.— IRIS 6-year follow-up : sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood*, 2007, **110**, 15a.
- Merx K, Müller MC, Kreil S, et al.— Early reduction of Bcr-Abl mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia*, 2002, **16**, 1579-1583.
- Sabate E.— Adherence to long-term therapies : evidence for action. Geneva, World Health Organisation. 2003.
- Di Matteo M.— Variations in patient's adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*, 2004, **42**, 200-209.
- Di Matteo M, Giordani PJ, Lepper HS, et al.— Patient adherence and medical treatment outcomes : a meta-analysis. *Med Care*, 2002, **40**, 794-811.
- Roter DL, Hall JA, Merisca R, et al.— Effectiveness of interventions to improve patient compliance : a meta-analysis. *Med Care*, 1998, **36**, 1138-1161.
- Osterborg L, Blaschke T.— Adherence to medication. *New Engl J Med*, 2005, **353**, 487-496.
- Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, et al.— Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2008, **8**, 616-626.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr Y. Beguin, Service d'Hématologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.