

**L'adhésion thérapeutique : état des lieux en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans des services de pédiatrie et adulte. Rapport de la SFGM-TC.**

<i>Responsable</i>	Stéphanie Belaiche
<i>Participants</i>	Sandie Balcaen Virginie Chabanon Fabienne Colledani Isabelle Fournier Sophie Taque
<i>Expert</i>	
<i>Lecteurs</i>	Francis Bauters Alice Polomeni Laure Tardieu Ibrahim Yakoub-Agha
<i>Questions posées</i>	<p><i>Observance des immunosuppresseurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand faut-il aborder la question de l'observance des immunosuppresseurs avec le patient?</li> <li>• Quelles sont les personnes impliquées dans cette thématique?</li> <li>• Comment organiser l'éducation de l'observance des immunosuppresseurs du patient?</li> </ul> <p>Quelles sont des moyennes du contrôle et de la vérification de l'observance par le malade?</p>

## ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

L'observance médicamenteuse est définie comme "la mesure par laquelle le comportement du patient correspond aux recommandations du prescripteur"[1, 2]. Le terme observance est largement utilisé dans la littérature; cependant il a été critiqué pour sa connotation négative dans la relation patient-clinicien [1]. Le terme « adhésion » doit être à celui de « observance » car ce dernier suggère que la malade suit passivement les recommandations des médecins et que le plan de traitement n'est pas basé sur un contrat patient-soignant [1-4]. L'adhésion fait référence à « une implication active du patient, à un traitement mutuellement acceptable » [1, 2]. Différentes terminologies sont utilisées dans la littérature pour définir l'adhésion thérapeutique et sa mesure, c'est pourquoi elles restent difficiles à déterminer [1, 3, 5].

La non adhésion (NA) a reçu une attention toute particulière ces dernières années et peut être décrite de la façon suivante [1, 3, 6, 7]:

- NA par refus d'acceptation (le patient refuse la maladie et ne commence pas son traitement)
- NA par faible exécution (le patient supprime des prises médicamenteuse, diffère le moment des prises)
- NA par manque de persévérance (le patient ne suit pas son traitement pendant toute la période prescrite).

Le moment de la prise est aussi important que la prise elle-même en transplantation, car des déviations de concentrations en immunosuppresseurs peuvent aboutir à des conséquences graves [7, 8]. Ne pas se présenter aux visites médicales de contrôles, ne pas réaliser les

analyses biologiques, ou encore avoir une hygiène de vie inadaptée, représente aussi des circonstances qui peuvent être considérés comme de la NA [9, 10].

L'adhésion est une notion importante, déjà bien étudiée en transplantation d'organe solide ; cependant, très peu de données existent en greffe de CSH (Mismanaging the gift of life: noncompliance in the context of adult stem cell transplantation Bishop BMT 2002 ; 29 :875-880). Des facteurs socio-économiques, comportementaux, psychologiques peuvent être prédictifs de NA comme:

- L'âge : en pédiatrie comme en médecine adulte, l'âge peut modifier le comportement du patient vis-à-vis de sa prise en charge médicamenteuse. Les adolescents et les jeunes adultes sont confrontés à une dualité entre leur velléité d'indépendance et leur responsabilité face à la maladie [11-13]. La période de transition entre le service de pédiatrie et le service d'adultes semble être particulièrement à risque de NA [14, 15]. Les adultes, notamment ceux de plus de 60 ans, doivent faire face non seulement à leur maladie, mais aussi aux conséquences physiques et psychiques liées à l'âge (comorbidités, troubles visuels, troubles cognitifs...). [6, 16, 17]

- Le genre : les données de la littérature restent controversées quant au « patient type » à risque de NA. En effet, les femmes peuvent être non adhérentes par manque de soutien social; quant aux hommes, leur adhésion thérapeutique peut être meilleure grâce à l'implication de leur conjoint(e) [18, 19].

- Le support social : l'environnement social peut se définir de plusieurs façons [20]:

\* support social du conjoint, de la famille, des amis

\* support matériel pour le quotidien (aide ménagère, repas à domicile, association/réseau patient...)

\* support information : information et suivi personnalisé du patient par l'équipe soignante.

D'après la littérature, la qualité de l'accompagnement social définit l'aptitude du patient à être adhérent ou non, en sachant que plus celui-ci est restreint, plus le malade est exposé à un risque de NA par isolement [21].

- L'éducation : une discordance existe dans la littérature quant à l'impact du niveau d'études des patients dans leur aptitude à être adhérents ou non. En greffe d'organe solide, le niveau éducationnel semble influencer la NA : pour les patients avec un niveau éducationnel plus faible, il s'agit d'un manque de connaissance de leur pathologie et de leur traitement [22]; pour ceux avec un haut niveau éducationnel, interviennent des contraintes liées à l'exercice de leurs responsabilités professionnelles [23]. Quoiqu'il en soit, il apparaît clairement que la motivation du malade conditionne son adhésion [23].

- Le temps depuis la greffe : si en greffe d'organe solide les patients peuvent présenter des problèmes d'adhésion après 1 an de greffe, ce constat est moins évident chez le malade allogreffé [24-26]. En effet, le traitement immunosuppresseur est arrêté plus précocement, sauf dans le cas de GVH (graft versus host) chronique, période pendant laquelle les comportements de NA peuvent avoir des conséquences cliniques graves (infection, aggravation de l'état clinique...). Dans le cadre de la greffe de CSH, l'expérience clinique nous amène à constater des problèmes de NA thérapeutique à 3 mois post-greffe : du fait de conséquences esthétiques négatives du traitement (hyperpilosité, syndrome de Cushing...), mais aussi en raison de l'amélioration de l'état clinique et de l'optimisation concernant la prise de greffe qui amènent les patients à parfois banaliser ou minimiser l'importance de la prise du traitement. Néanmoins, aucune étude dans la littérature ne permet de vérifier ce constat empirique.

- Les médicaments : la littérature concernant les maladies chroniques a montré que plus de 5 médicaments par jour, composant un nombre de comprimés supérieur à 10-15 et plus de 2 prises quotidiennement s'accompagnent d'un risque de NA [2]. De même, les effets

indésirables rencontrés avec certains traitements comme les anticalcineurines, les corticoïdes, le mycophénolate sont aussi des indicateurs de potentielle NA [3, 27-29]. A ce propos, n'aucune donnée dans la littérature sur la greffe de CSH est disponible actuellement.

- La phytothérapie, complémentaire : certains patients ont recours à la phytothérapie dans l'objectif de diminuer les effets toxiques et /ou d'améliorer l'efficacité du traitement dit « conventionnel ». Ces dernières années la prise de nombreux compléments alimentaires à base de plantes a été observée avec possiblement des conséquences infectieuses graves chez les patients greffés [30]. Une étude multicentrique en France est en cours afin d'évaluer plus précisément l'incidence de la prise de ce type de produits.

- L'état émotionnel du patient: d'après la littérature, l'anxiété est un facteur aggravant de NA et peut aboutir à un isolement social. Elle apparaît du fait de la peur de la mort, des complications de la greffe (GVH, infections), de la contrainte des traitements et du risque d'évolution de la maladie [31, 32].

L'adhésion peut être mesurée par des méthodes directes ou indirectes [1, 7, 33].

Les méthodes indirectes incluent les déclarations du malade (par auto-évaluation, questionnaire ou entretien), le comptage des comprimés, le nombre de renouvellements des prescriptions, l'état clinique du patient, ou encore le monitoring électronique [1]. Le monitoring électronique par un dispositif de contrôle d'ouverture, plus connu sous le nom de pilulier électronique MEMS (Medical Event Monitor System) [3, 17], est la méthode recommandée dans la littérature pour la mesure de l'adhésion. Néanmoins, s'il permet d'évaluer le nombre et le moment des prises, il ne peut en aucun cas attester de l'ingestion du médicament [1, 5, 7, 14]. De plus, l'outil n'est pas disponible dans tous les services cliniques et reste très onéreux.

La méthode directe consiste à évaluer les taux sériques d'immunosuppresseurs à des temps donnés. Ses limites seraient liées à l'effet « blouse blanche » ; le patient se montre adhérent au traitement durant la période proche des dosages biologiques afin de présenter un taux sérique adapté au moment des consultations [22].

A ce jour, il n'existe pas de méthode de référence permettant de mesurer l'adhésion des malades, critère d'une importance cependant cruciale dans la prise en charge du patient transplanté. La NA est un problème de santé publique qui peut aboutir à des conséquences cliniques graves ainsi qu'à des conséquences économiques non négligeables.

Dans ce contexte, il nous est apparu indispensable de faire, dans un premier temps, un état des lieux de l'adhésion thérapeutique du patient allogreffé afin de développer, dans un deuxième temps, des axes de travail d'éducation thérapeutique auprès des malades.

## **METHODOLOGY**

Nous proposons aux membres de la SFGM-TC une étude multicentrique, prospective, observationnelle, de 5 mois afin d'évaluer le taux d'adhésion thérapeutique des patients entre 3 et 6 mois post greffe de CSH.

Pour cela, en nous basant sur les données de la littérature dans la greffe d'organe solide, nous avons conçu deux auto-questionnaires anonymes ; un pour les services de pédiatrie (Annexe 1) et un pour les services d'adultes (Annexe 2). Les données suivantes ont été incluses:

- des critères démographiques/socio économiques : âge, sexe, mode de vie, niveau scolaire, profession.
- des critères affectifs : mesure de l'état émotionnel du patient par un thermomètre de stress.

- le traitement médicamenteux : identification des médicaments, nombre de médicaments, nombre de comprimés, nombre de prises, effets indésirables, phytothérapie, automédication
- le questionnaire d'observance de Morisky Green à 6 questions [34] afin d'évaluer les NA intentionnelles (trop de médicaments, les médicaments font plus de mal que de bien), NA non intentionnelles (oublis, retard de prise) et NA situationnelles (rupture de fourniture d'un médicament)

Le questionnaire sera remis au malade en hôpital de jour, en consultation, ou en hospitalisation conventionnelle par l'équipe médicale ou paramédicale.

Pour la puissance de l'étude, nous avons estimé nécessaire d'étudier au minimum 300 patients adultes et 100 patients pédiatriques. L'étude statistique sera réalisée en analyse uni et multivariée par l'équipe de santé publique du CHRU de Lille.

## **RECOMMANDATIONS**

L'absence de données à ce jour sur cette thématique en greffe de CSH ne nous permet pas d'établir des recommandations.

## **QUESTIONS RESIDUELLES A EXPLORER**

- Comment organiser des ateliers d'éducation thérapeutique chez le patient allogreffé?
- Quelles sont les personnes ressources pour ce type de prise en charge ?

## **DECLARATION D'INTERET**

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, , Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

## Références

- 1 Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, Rudow DL, McKay D, Neu A, Nevins T, Reyes J, Wray J, Dobbels F: Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009;9:35-41.
- 2 Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B: [thinking differently the patient medication compliance: From an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: Concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr* 2012;70:15-25.
- 3 Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D, Durieux P: Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: A systematic review. *Patient Educ Couns* 2010;81:148-154.
- 4 Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, Senzolo M: Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760-770.
- 5 Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B: Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: Demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant* 2012;26:328-335.
- 6 Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, Winsett RP, Conn VS, Madsen R, Sitler L, Wakefield MR: Medication adherence in older renal transplant recipients. *Clin Nurs Res* 2010;19:95-112.
- 7 Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, Kugler C, Force TT: The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: A systematic review. *Transplantation* 2010;90:205-219.
- 8 De Geest S, Dobbels F: Transplantation: Increasing adherence to immunosuppression: A clinical priority. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:139-140.
- 9 Siwińska J, Lesiak-Kalukin M, Przybyłowski P, Sadowski J: Health behavior of patients after heart transplantation as an indicator of patient compliance. *Transplant Proc* 2011;43:3086-3088.
- 10 Kobus G, Małyszko J, Małyszko JS, Puza E, Bachórzewska-Gajewska H, Myśliwiec M: Compliance with lifestyle recommendations in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2011;43:2930-2934.
- 11 Kiberd JA, Acott P, Kiberd BA: Kidney transplant survival in pediatric and young adults. *BMC Nephrol* 2011;12:54.
- 12 Dommergues JP, Letierce A, Gravereau L, Plainguet F, Bernard O, Debray D: Current lifestyle of young adults after liver transplantation during childhood. *Am J Transplant* 2010;10:1634-1642.
- 13 Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, Marks SD: Bridging the gap: An integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
- 14 Fredericks EM: Nonadherence and the transition to adulthood. *Liver Transpl* 2009;15 Suppl 2:S63-69.
- 15 Bell LE, Sawyer SM: Transition of care to adult services for pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:593-610, table of contents.
- 16 Tielen M, van Exel NJ, van Buren MC, Maasdam L, Weimar W: Attitudes towards medication non-adherence in elderly kidney transplant patients: A q methodology study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1723-1728.
- 17 Russell CL, Owens S, Hamburger KQ, Thompson DA, Leach RR, Cetingok M, Hathaway D, Conn VS, Ashbaugh C, Peace L, Madsen R, Winsett RP, Wakefield MR: Medication adherence and older renal transplant patients' perceptions of electronic medication monitoring. *J Gerontol Nurs* 2009;35:17-21.
- 18 Mumby PB, Hurley C, Samsi M, Thilges S, Parthasarathy M, Stiff PJ: Predictors of non-compliance in autologous hematopoietic sct patients undergoing out-patient transplants. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:556-561.



- 19 Scholz U, Klaghofer R, Dux R, Roellin M, Boehler A, Muellhaupt B, Noll G, Wüthrich RP, Goetzmann L: Predicting intentions and adherence behavior in the context of organ transplantation: Gender differences of provided social support. *J Psychosom Res* 2012;72:214-219.
- 20 Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Wilks SE: Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2010;24:312-320.
- 21 Foster LW, McLellan L, Rybicki L, Dabney J, Visnosky M, Bolwell B: Utility of the psychosocial assessment of candidates for transplantation (pact) scale in allogeneic bmt. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:375-380.
- 22 Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP: Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: Intent vs. Forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med* 2012;44:85-93.
- 23 Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, De Geest S: Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: An evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009;87:1497-1504.
- 24 Couzi L, Moulin B, Morin MP, Albano L, Godin M, Barrou B, Alamartine E, Morelon E, Girardot-Seguin S, Mendes L, Misdrahi D, Cassuto E, Merville P: Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: A french observational study. *Transplantation* 2013;95:326-332.
- 25 Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux GP: Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: Results from the french trial predict. *Clin Transplant* 2012;26:E293-299.
- 26 Lieber SR, Volk ML: Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2013;58:824-834.
- 27 Gozdowska J, Urbanowicz A, Baczkowska T, Pazik J, Matlosz B, Cieciora T, Szmidt J, Chmura A, Durlak M: Safety and tolerance of sodium mycophenolate in patients after renal transplantation-an observational study. *Transplant Proc* 2009;41:3016-3018.
- 28 Robaey G, Cassiman D, Verslype C, Monbaliu D, Aerts R, Pirenne J, Nevens F: Successful conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) in liver transplant patients with gastrointestinal side effects. *Transplant Proc* 2009;41:610-613.
- 29 Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, Godin S, Labussiere-Wallet H, Sanhamut N, Charbonnier A, de Berranger E, Konopacki-Potet J, Turlure P, Yakoub-Agha I: [utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: Report by the sfgm-tc]. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62:197-203.
- 30 Longuet R, Taque S, Chappe C, Gangneux J-P, Gandemer V: Herbal products: Tonic or toxic for immunocompromised? [french]. *Revue d'oncologie Hématologie Pédiatrique* 2013;1:44-53.
- 31 Santos GG, Gonçalves LC, Buzzo N, Mendes TA, Dias TP, da Silva RC, da Silva RF, de Felicio HC, Santos Júnior R, Miyazaki MC: Quality of life, depression, and psychosocial characteristics of patients awaiting liver transplants. *Transplant Proc* 2012;44:2413-2415.
- 32 Pascazio L, Nardone IB, Clarici A, Enzmann G, Grignetti M, Panzetta GO, Vecchiet C: Anxiety, depression and emotional profile in renal transplant recipients and healthy subjects: A comparative study. *Transplant Proc* 2010;42:3586-3590.
- 33 Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, De Geest S: Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: A literature review. *Transpl Int* 2005;18:1121-1133.
- 34 Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S: [assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: Development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med* 2001;30:1044-1048.