

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Création d'outils et évaluation de l'éducation thérapeutique pour
l'amélioration de l'observance des patients atteints de LMC au sein du
service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen*

Présenté par :

BENREBRIT Djezila & RAHMOUN Nawal

Soutenu le 15 juin 2016

Le Jury

Président : Pr Naima MESLI, Professeur en Hématologie.

Membres : Dr Fatema Zohra BENABED, Maître-assistante en Pharmacologie.

Dr Fouad BENDAHMANE, Maître-assistant en Hématologie.

Dr Souad GUENDOOUZ, Maître-assistante en Pharmacologie.

Dr Ilham MOKHTARI, Maître-assistante en Pharmacologie.

Encadreur : Dr Nabil BORSALI, Maître-assistant en Pharmacologie.

Co-encadreur : Dr Brahim BENZINEB, Maître-assistant en Hématologie.

i. Table des matières

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : SYTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	2
1.1. La leucémie myéloïde chronique.....	3
1.1.1. Définition.....	3
1.1.2. Epidémiologie.....	3
1.1.3. Historique.....	3
1.1.4. Etiologies.....	4
1.1.5. Mécanismes physiopathologiques.....	4
1.1.6. Voies de signalisation du BCR-ABL.....	5
1.1.7. Symptômes.....	8
1.1.8. Evolution.....	9
1.1.9. Diagnostic.....	10
1.1.10. Critères pronostiques.....	10
1.1.11. Critères de suivi.....	10
1.2. Traitement de la leucémie myéloïde chronique par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).....	11
1.2.1. Objectifs du traitement par les ITK.....	11
1.2.2. Imatinib.....	12
1.2.3. Dasatinib.....	19
1.2.4. Nilotinib.....	21
1.2.5. Les nouveaux ITK.....	24
1.2.6. Mécanismes de résistances aux ITK.....	26
1.3. Autres traitements.....	27
1.3.1. L'allogreffe de la moelle osseuse.....	27
1.3.2. L'interféron alpha.....	27

1.4. Protocoles thérapeutiques en fonction des phases de la maladie.....	27
1.4.1. A la phase chronique.....	27
1.4.2. A la phase accélérée.....	27
1.5. L'éducation thérapeutique du patient (ETP).....	28
1.5.1. Définition.....	28
1.5.2. L'observance.....	29
1.5.3. Mise en œuvre de l'ETP.....	32
1.5.4. Structures impliquées.....	33
1.5.5. Formation à l'ETP.....	35
1.5.6. Un programme d'ETP.....	36
1.5.7. Evaluation de l'ETP.....	43
1.5.8. Problèmes pouvant être dus à l'application du programme d'ETP.....	46
1.5.9. ETP en Cancérologie.....	47
1.5.10. Impact de l'ETP.....	48
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES.....	49
2.1. Matériels.....	50
2.1.1. Humains.....	50
2.1.2. Matériel.....	50
2.2. Méthode.....	52
2.2.1. Type d'étude.....	52
2.2.2. Recrutement.....	52
2.2.3. Déroulement de l'étude.....	53
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....	59
3.1. Etude descriptive.....	59
3.1.1. Etude épidémiologique.....	60
3.1.2. Hygiène de vie.....	63

3.1.3. Historique médicochirurgical.....	68
3.1.4. Gestion de la thérapeutique (Pouvoir).....	76
3.1.5. Support social et motivation.....	77
3.1.6. Connaissances primaires.....	80
3.1.7. Patient et LMC.....	82
3.2. Outils d'informations et d'éducation thérapeutique.....	85
3.2.1. Un diaporama explicatif.....	86
3.2.2. Un livret thérapeutique.....	87
3.2.3. Une fiche d'intervention pharmaceutique auprès du médecin de ville...88	
3.2.4. Une fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient.....	89
3.2.5. Un dépliant destiné au médecin de ville.....	90
3.2.6. Un dépliant destiné au pharmacien de ville.....	91
3.2.7. Des fiches médicaments.....	92
3.3. Impact de l'éducation thérapeutique.....	95
3.3.1. Observance thérapeutique.....	95
3.3.2. Evaluation des connaissances acquises.....	96
3.3.3. Evaluation de l'échelle de Duke.....	104
3.3.4. Evaluation de la satisfaction des patients.....	105
CHAPITRE 4 : DISCUSSION.....	115
LIMITES DE L'ETUDE.....	122
CONCLUSION.....	123
REFERENCES.....	124
ANNEXE.....	135

ii. Liste des tableaux

Tableau I : Liste des effets indésirables rapportés avec l'imatinib

Tableau II : Liste des médicaments interagissant avec l'imatinib et les mécanismes de ces interactions

Tableau III : Les différentes interactions médicamenteuses détectées entre les ITK et les traitements des maladies associées.

Tableau IV : Les différentes interactions détectées entre les ITK et les médicaments pris en automédication.

Tableau V : Moyenne des notes obtenues par les patients soumis à l'échelle de Duke

iii. Liste des figures

Figure 1 : Histoire de la LMC : De la découverte aux nouvelles thérapies ciblées

Figure 2 : Translocation entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 et formation du chromosome Philadelphie

Figure 3 : Le gène ABL

Figure 4 : Schéma de la protéine ABL

Figure 5 : Le gène BCR

Figure 6 : Le gène de fusion BCR-ABL

Figure 7 : Voies de signalisation de la protéine BCR-ABL

Figure 8 : Mécanisme de liaison des ITK à la protéine BCR-ABL

Figure 9 : Structure chimique de l'Imatinib

Figure 10 : Mécanisme de liaison de l'Imatinib

Figure 11 : Les mutations résistantes aux différents ITK

Figure 12 : Les principaux mécanismes de résistances aux ITK

Figure 13 : Les principaux mécanismes expliquant pourquoi l'ETP est susceptible de contrecarrer le défaut d'observance thérapeutique

Figure 14 : Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique

Figure 15 : L'échelle de Duke pour l'évaluation de l'estime de soi

Figure 16 : Questionnaire d'évaluation des connaissances

Figure 17 : Questionnaire d'évaluation de la satisfaction des patients

Figure 18 : Chronologie des séances d'éducation thérapeutique

Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 20 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 21 : Répartition des patients selon les Wilaya

Figure 22 : Répartition des patients de la Wilaya de Tlemcen selon les communes

Figure 23 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle

Figure 24 : Répartition des patients selon l'exposition au tabac

Figure 25 : Répartition des patients selon le sexe et l'exposition au tabac

Figure 26 : Répartition des patients selon l'activité physique

Figure 27 : Répartition des patients selon la prise de suppléments vitaminiques

Figure 28 : Répartition des patients selon leur suivi d'un régime alimentaire

Figure 29 : Répartition des patients selon les types régimes alimentaires

Figure 30 : Répartition des patients selon le recours à la phytothérapie

Figure 31 : Répartition des types de plantes utilisées

Figure 32 : Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents pathologiques

Figure 33 : Les différents antécédents pathologiques selon le nombre des patients

Figure 34 : Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents chirurgicaux

Figure 35 : Les types d'antécédents chirurgicaux selon le nombre des patients

Figure 36 : Répartition des patients selon la présence ou non d'un handicap

Figure 37 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'une maladie associée.

Figure 38 : Les différentes maladies associées selon le nombre des patients

Figure 39 : Les différents types de traitement en cours selon le nombre des patients

Figure 40 : Répartition des patients selon l'utilisation ou non de l'automédication

Figure 41 : Répartition des patients selon le rythme de l'automédication

Figure 42 : Répartition des différentes classes médicamenteuses utilisées en automédication par les patients.

Figure 43 : Répartition des patients selon la personne qui s'occupe de la thérapeutique

Figure 44 : Répartition des patients selon la personne qui les accompagne aux visites médicales

Figure 45 : Répartition des patients selon leur respect des conseils du médecin

Figure 46 : Répartition des patients selon leur respect des dates de visites

Figure 47 : Répartition des patients selon la présence ou non d'un syndrome de glissement

Figure 48 : Répartition des patients selon leur gestion de la maladie

Figure 49 : Répartition des patients selon si la maladie les empêche de mener une vie normale

Figure 50 : Répartition des patients selon ce qu'ils pensent à propos de la contagiosité de la maladie

Figure 51 : Répartition des patients selon ce qu'il pense de l'hérédité de la maladie

Figure 52 : Répartition des patients selon leur savoir qu'il s'agit d'un cancer

Figure 53 : Répartition des patients selon leur traitement ITK contre la LMC

Figure 54 : Répartition des patients selon l'apparition ou pas d'effets indésirables

Figure 55 : Types d'effets indésirables ressentis par nos patients

Figure 56 : Répartition des patients selon le rythme de prise des ITK

Figure 57 : Répartition des patients selon le nombre de contre-indications cité

Figure 58 : Diaporama explicatif

Figure 59 : Modèle du livret de suivi du patient

Figure 60 : Modèle de la fiche d'intervention pharmaceutique auprès du médecin de ville

Figure 61 : Modèle de fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient

Figure 62 : Modèle du dépliant médecin

Figure 63 : Modèle du dépliant pharmacien

Figure 64 : Modèle de la fiche Imatinib

Figure 65 : Modèle de la fiche Dasatinib

Figure 66 : Modèle de la fiche Nilotinib

Figure 67 : Profil de l'observance thérapeutique avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 68 : Evaluation des connaissances sur la maladie avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 69 : les deux catégories de niveaux de connaissances évaluées avant et après l'éducation thérapeutique.

Figure 70 : Evaluation de la connaissance du mode d'action du médicament avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 71 : Evaluation de la gestion des effets indésirables avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 72 : Evaluation des connaissances des contre-indications alimentaires avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 73 : Evaluation du respect de la durée entre les prises avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 74 : Evaluation du respect de l'hygiène des mains lors de la manipulation des comprimés avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 75 : Evaluation de la connaissance des modalités de prise avant et après l'éducation thérapeutique

Figure 76 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport au lieu des séances

Figure 77 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport à la date et les horaires des séances

Figure 78 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport à la durée des séances

Figure 79 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport aux informations données par le pharmacien d'éducation thérapeutique.

Figure 80 : Répartition des patients selon est-ce que les séances leur ont apporté de nouvelles informations ou pas

Figure 81 : Répartition des patients selon ce qu'ils pensent de l'application des recommandations dans la vie quotidienne

Figure 82 : Répartition des patients selon leur avis par rapport à l'organisation globale des séances d'éducation thérapeutique

Figure 83 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont cité des points positifs sur les séances ou pas

Figure 84 : Les différents points positifs sur les séances d'éducation thérapeutique

Figure 85 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont donné des points négatifs sur les séances ou pas

Figure 86 : Les différents points négatifs cités par nos patients à propos des séances d'éducation thérapeutique

Figure 87 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont proposé des suggestions ou pas

Figure 88 : Les différentes suggestions des patients par rapport aux séances d'éducation thérapeutique

iv. Liste des abréviations

↑ : Augmentation

↓ : Diminution

ABL : Abelson

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADO : Antidiabétiques oraux

AHU : Assistant hospitalo-universitaire

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ASC : Aire sous la courbe

Asp : Acide aspartique

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébrale

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BCR : Breakpoint cluster region

BHE : Barrière hémato encéphalique

BZD : Benzodiazépines

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CI : Contre - indications

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

CTGI : Contre les troubles gastro-intestinaux

DHE : Dihydroergotamine

ECG : Electrocardiogramme

Erf : Eukaryotic release factor

ETP : Education thérapeutique du patient

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

GDP : Guanosine diphosphate

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

Glu : Acide glutamique

Grb-2 : Growth factor receptor-bound protein 2

GTP : Guanosine triphosphate

h : Heure

His : Histidine

HOCT1 : Human organic cation transporter 1

HSP90 : Heat shock proteins 90

HTA : Hypertension artérielle

ICC : Inhibiteurs des canaux calciques

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ile : Isoleucine

IM : Imatinib mésylate

INR : International normalised ratio

IPCEM : Institut de perfectionnement en communication et éducation médicale

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

ISRSN : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase

j: jour

JAK : Janus kinase

JCAHO : The joint commission on accreditation of healthcare organization

Kd : Kilo dalton

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aigüe myéloïde

LMC : Leucémie myéloïde chronique

m² : mètre carré

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

M-BCR : Major breakpoint cluster region

m-BCR : Minor breakpoint cluster region

μ-BCR : Micro breakpoint cluster region

MDR-1 : Multi-drug resistance 1

Met : Methionine

mg : milligramme

MOTHIV : Modèle de counseling appliqué à l'Observance Thérapeutique aux traitements de l'Infection VIH

NFS : Numération de formule sanguine

NVDDa : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PGP : Glycoprotéine P

pH : Potentiel d'hydrogène

Ph+ : Chromosome Philadelphie positif

PI3K : Phosphatidyl inositol-3 Kinase

QT: Intervalle QT (électrocardiogramme)

RCyC : Réponse cytogénétique complète

RCyM : Réponse cytogénétique mineure

RCyP : Réponse cytogénétique partielle

RHC : Réponse hématologique complète

RMC : Réponse moléculaire complète

RMM : Réponse moléculaire majeure

RT-PCR : Reverse transcriptase - polymerase chain reaction

SIRT1 : Sirtuine 1

STAT : Signal transducers and activators of transcription

TA : Tension artérielle

Thr : Thréonine

TP : Taux de prothrombine

UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Remerciements

*A notre présidente de jury Professeur N. MESLI
de nous avoir permis de réaliser ce travail et d'avoir accepté de le juger.
Veuillez trouver ici, le témoignage de notre admiration et de notre respect.*

*A notre encadreur Docteur N. BORSALI
de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de nous avoir permis grâce
à ses compétences de le mener à terme
En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression
de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.*

*Nos remerciements les plus profonds s'adressent à notre co-encadreur
Docteur B. BENZINEB pour son aide et ses conseils tout au long de ce travail.*

*Nous tenons à témoigner notre reconnaissance à Docteur L. HENAOUI
et Docteur S. BABA AHMED pour l'aide qu'elles nous ont apportées.*

*Aux membres de notre jury Docteur F. BENDAHMANE, Docteur FZ.
BENABED, Docteur I. MOKHTARI et Docteur S. GUENDOOUZ
Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail,
nous vous témoignons notre profond respect.*

*Au personnel du service d'hématologie qui nous a soutenues dans l'élaboration
de ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les enseignants qui
nous ont formées*

Dédicaces

A nos chers parents,

Vous nous avez toujours apporté le meilleur

Vous avez su nous guider et nous conseiller tout au long de notre parcours

Vous avez soutenu chacun de nos choix

Que ce travail soit le témoin de votre réussite

A tous les membres de nos familles

A nos amis et à tous ceux que qui nous ont soutenues

tout au long de notre cursus

A nos collègues de la promotion de la sixième année de pharmacie

Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissances et les moments

inoubliables passés ensemble.

Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.

Nawal Et Djezila

INTRODUCTION

Les hémopathies malignes constituent un groupe très hétérogène de cancers du sang dont l'incidence ne cesse d'augmenter dans le monde à cause des facteurs environnementaux. Ces pathologies malignes nécessitent souvent des hospitalisations et/ou des cures de chimiothérapies assez contraignantes pour le patient et pour son entourage. Certaines d'entre elles, comme la leucémie myéloïde chronique (LMC), le sont un peu moins avec des traitements plus « simples » pris en ambulatoire et avec un suivi régulier des patients.

En Algérie, avant l'année 2004, les patients atteints de LMC décédaient en très peu de temps. Après cette date, l'avènement des thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a fait passer cette pathologie au statut de maladie chronique dans la plupart des cas. Par conséquent, un manque d'informations sur la pathologie et surtout sur la thérapeutique pourrait pousser les patients à ne pas être observant vis-à-vis de leur traitement et donc de se retrouver dans des phases accélérées de la maladie, entraînant une mort certaine.

Ajouter à cela, des pathologies chroniques associées à cette hémopathie maligne et des habitudes hygiéno-diététiques influencent l'efficacité des ITK.

Pour toutes ces raisons, une éducation thérapeutique de ces patients accompagnée avec une documentation spécifique, pourrait être un atout dans la réussite de leur thérapeutique.

Le pharmacien est un professionnel de santé dont les missions réglementaires et académiques sont de prodiguer des conseils et des informations sur la thérapeutique pour les patients. Son intervention et son efficacité dans des programmes d'éducation thérapeutique n'est plus à démontrer.

En d'autres termes ; l'organisation de séances d'éducation thérapeutique ainsi que l'élaboration d'outils de communication sur les médicaments, pour d'autres professionnels de santé et pour les patients concernés, permettraient-elles d'améliorer l'observance thérapeutique des patients et d'assurer un lien ville-hôpital entre les différents professionnels de la santé ?

Notre étude va tenter d'apporter des réponses à ces questions en abordant deux volets qui sont l'éducation des patients et les outils thérapeutiques nécessaires pour fixer définitivement les idées des patients vis-à-vis de leur pathologie et surtout sur leur traitement.

CHAPITRE

1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1.1.1. Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs, affectant les cellules souches hématopoïétiques et prédominant sur la lignée granuleuse en rapport avec un processus monoclonal. Elle se caractérise sur le plan cytogénétique par la translocation réciproque et équilibrée (sans perte de matériel génétique) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (t : 9,22)(q34 ; q11) qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 plus court et un chromosome 9 plus long et donnant naissance au chromosome Philadelphie (Ph+) qui est le point de départ de la maladie, cette anomalie est acquise et non héréditaire [1], [2].

La fusion du gène ABL localisé en 9q34 et le gène BCR localisé en 22q11 génère un gène hybride BCR-ABL codant pour une protéine pathologique (protéine chimérique BCR-ABL). C'est une enzyme dotée d'une activité tyrosine kinase dérégulée qui favorise la prolifération des cellules qui la produisent tout en conservant leurs propriétés de maturation, réduit l'apoptose et perturbe les interactions cellulaires. Elle joue un rôle important dans le développement de la maladie [3].

1.1.2. Epidémiologie

La leucémie myéloïde chronique est une maladie rare, son incidence dans le monde est de 1 à 2 cas /100000 habitants par an [4]. Elle représente 7 à 15% des leucémies de l'adulte [5]. Et 3% des leucémies de l'enfant [6]. Avec un sexe ratio de 1,4 homme pour 1 femme [7].

La prévalence de la leucémie myéloïde chronique est en augmentation en raison de la nette régression de la mortalité au cours des premières années après le diagnostic grâce à la thérapie ciblée par les ITK [7].

En Algérie l'incidence globale est de 0,44 cas /100000 habitants selon une étude épidémiologique réalisée en 2009 avec un nombre moyen de nouveaux cas de 155 patients par an entre 2005 et 2009 et la prévalence absolue de la LMC est de 806 cas en 2009 contre 472 en 2004, avec une prévalence relative de 2.3 cas /100000 habitants par an en 2009 contre 1.8 cas /100000 habitants par an en 2004 [8].

1.1.3. Historique

La LMC a été décrite pour la première fois en 1845 par un médecin d'Edinburgh : Hugues Bennett, qui pensait que la maladie était une infection. Quelques semaines plus tard, Rudolf Virchow a estimé que la cause de la maladie était une altération dans l'hématopoïèse, il a

inventé le terme descriptif « Weissesblut » ou « sang blanc » qui est devenu en allemand « Leukämie ». Le fait que les cellules leucémiques proviennent de la moelle osseuse a été reconnu par Neumann seulement en 1870 [5], [9].

Depuis cette date, différentes équipes de recherches ont réussi à identifier des mutations sur les chromosomes 9 et 22 qu'ils ont surnommé respectivement « Breakpoint cluster région » ou gène BCR et « Abelson » ou gène ABL [5].

Ces dernières années ont été marquées par la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui par leur action inhibitrice très spécifique de la BCR-ABL, ont révolutionné la prise en charge de la maladie en permettant d'obtenir des taux de réponses jamais observés. Ils ont amélioré remarquablement l'espérance de vie qui est devenue quasiment normale [10].

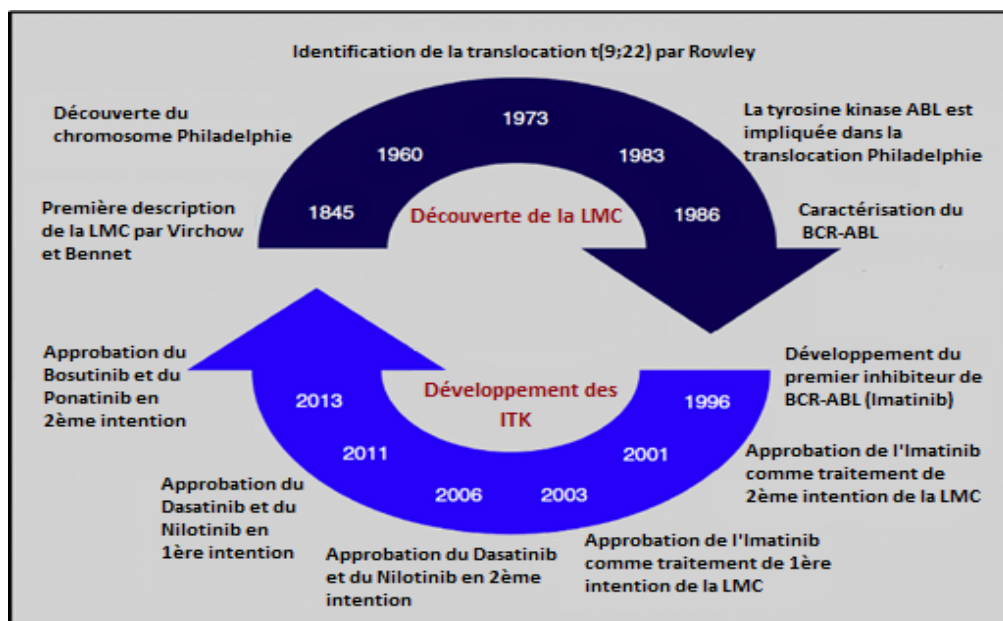


Figure 1 : Histoire de la LMC : De la découverte aux nouvelles thérapies ciblées

1.1.4. Etiologies

Souvent aucune étiologie de la LMC n'est retrouvée. Cependant certains facteurs sont considérés comme favorisants parmi lesquels l'exposition aux radiations ionisantes (survivants de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki, les radiologistes et les patients traités par radiothérapie) [11]. Par ailleurs, des études in-vitro ont montrés l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires préalablement négatives [12].

1.1.5. Mécanisme physiopathologique

La translocation t (9; 22) (q34; q11) rajoute un segment 3' du gène ABL en 9q34 à l'extrémité 5'du gène BCR en 22q11 et aboutit à la création d'un gène hybride BCR-ABL.

Le gène ABL contient 11 exons, son point d'arrêt se situe en 5'(en direction du centromère) de l'exon 2. Les exons 2 à 11 de l'ABL (a2 à a11) sont transposées dans la majeure région du cluster du gène BCR (M-BCR) entre les exons 12 et 16 (b1 à b5 : exon 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5). L'emplacement du point d'arrêt au sein du gène BCR se trouve soit en 5' (en direction du télomère) entre les exons b2 et b3, soit en 3' entre les exons b3 et b4.

Un gène BCR-ABL est créé par les fusions b2a2 ou b3a2 codant pour des protéines de 210kd appelées p210 BCR-ABL. La protéine issue du variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2. Néanmoins, les caractéristiques cliniques et la réponse au traitement sont similaires entre les deux fusions, la différence réside dans le taux de plaquettes qui est plus élevé chez les patients b3a2. Dans 5% des cas d'épissages alternatifs permettent l'expression des deux fusions à la fois [13].

Des cas d'épissages plus rares ont été identifiés au niveau des régions appelées :

- m-BCR donnant la fusion e1a2 traduite en une protéine : p190BCR-ABL d'activité TK plus intense et responsable cliniquement d'une LMC associée à une monocytose.
- μ -BCR donnant la fusion e19a2 traduite en une protéine : p230BCR-ABL responsable de la variante LNC associée ou non à une thrombocytose [13], [14].

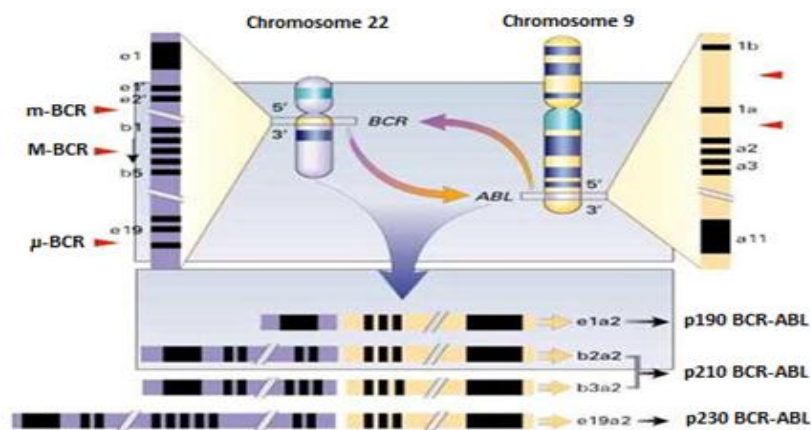


Figure 2 : Translocation entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 et formation du chromosome Philadelphie.

1.1.6. Voies de signalisation du BCR-ABL

1.1.6.1. Gène et Protéine ABL

Le gène ABL existe sous deux variantes pour le premier exon : 1a et 1b, sa traduction produit deux protéines tyrosine kinase de 145Kd : p145(ABL)

- La protéine issue de l'exon 1b est myristoylée et se trouve au niveau cytoplasmique où elle joue un rôle important dans la croissance et la maturation cellulaire.

- La forme la majoritaire, qui est un régulateur négatif du cycle cellulaire, a une localisation nucléaire prédominante.
- La protéine ABL est capable de transiter entre les deux compartiments [13].

La protéine ABL est bilobée, le lobe N-terminal contient :

- Deux domaines régulateurs de l'activité tyrosine kinase (SH2 régulateur positif et SH3 régulateur négatif).
- Un domaine catalytique SH1 à activité tyrosine kinase contient : la boucle P : qui structure le site de fixation de l'ATP et dans laquelle se lie les ITK, la boucle A (boucle d'activation) : qui contient le motif DFG responsable de la conformation active/ouverte ou inactive/fermée de l'ABL ainsi que le domaine de liaison de l'ATP.
- Une séquence de myristoylation qui relie l'ABL à des à la membrane plasmique.

Le C-terminal de l'ABL contient un domaine de liaison à l'ADN, des signaux de localisation nucléaires et un site de liaison pour l'actine [14], [15], [16].

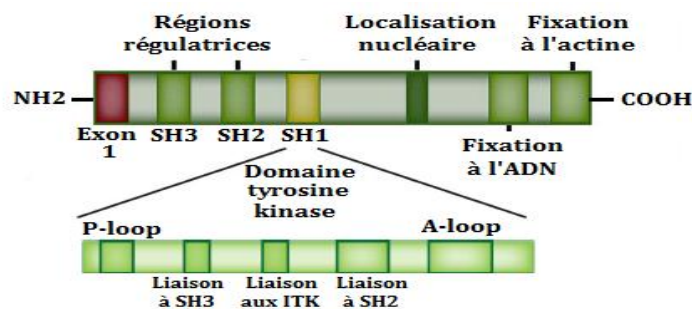


Figure 3 : Le gène ABL

La protéine ABL est autorégulée de manière physique grâce à trois boucles fonctionnelles : la boucle C, correspondant au site catalytique de la TK, la boucle P et la boucle A : Lorsque la boucle A présente un statut phosphorylé de l'acide Y393, sa conformation « ouverte » permet une grande accessibilité du site catalytique aux molécules d'ATP. En revanche, lorsque la boucle A présente un statut déphosphorylé, sa conformation rend l'accès des substrats au site difficile [17], [18].

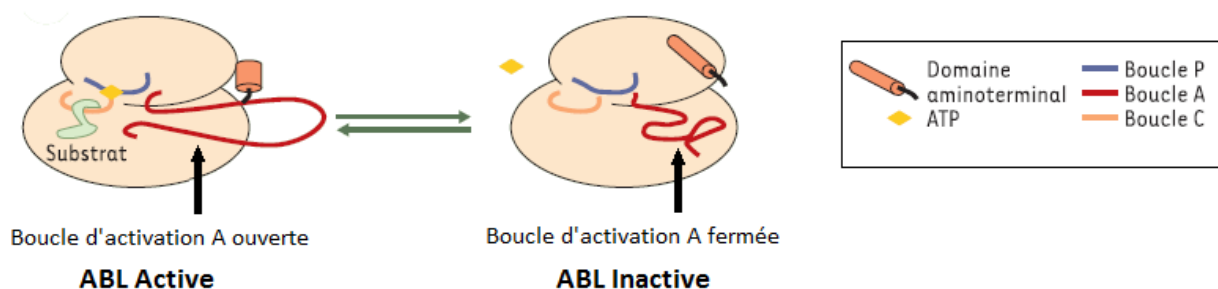


Figure 4 : Schéma de la protéine ABL

1.1.6.2. Gène et protéine BCR

Le gène BCR comprend 23 exons, il est traduit en une protéine de 160Kd formée d'un domaine 1b à l'extrémité N terminale et qui permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL et d'un domaine 2b qui comprend deux sites de liaison aux domaines SH2, c'est le domaine sérine-thréonine kinase. Le domaine central de la protéine est un homologue de la protéine Dbl responsable des échanges GTP/GDP et la partie C terminale a un rôle bactéricide des polynucléaires, elle est absente dans la protéine de fusion BCR-ABL.

La protéine BCR est retrouvée au niveau nucléaire lors de la mitose et au niveau cytoplasmique en dehors de la division cellulaire. Ses fonctions sont mal connues [13].

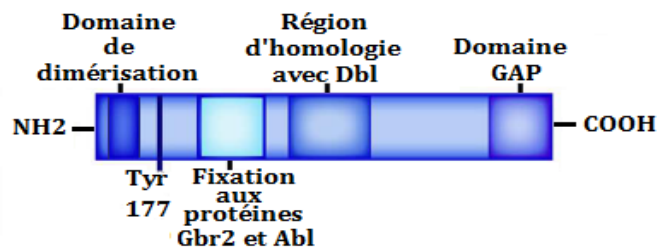


Figure 5 : Le gène BCR

1.1.6.3. La protéine BCR-ABL

Les protéines kinases sont des protéines qui catalysent le transfert de phosphate aux protéines à partir de l'ATP et jouent un rôle important dans le processus de transduction du signal [19].

La protéine de fusion p210BCR-ABL existe sous deux conformations active et inactive. Dans la conformation active, la boucle d'activation s'ouvre après fixation de l'ATP et forme un support pour le substrat qui peut être alors phosphorylé [20].

Elle a une activité tyrosine kinase supérieure à celle de la protéine ABL normale p145ABL.

Cette hyperactivité résulte de la suppression de l'auto-inhibition induite par l'absence du domaine N terminal de l'ABL normale ainsi que par la dimérisation et l'autophosphorylation de l'oncoprotéine BCR-ABL [15].

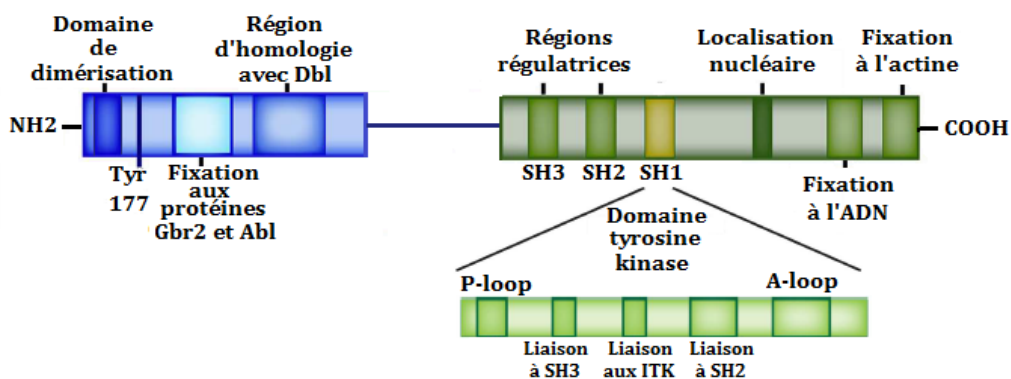


Figure 6 : Le gène de fusion BCR-ABL

1.1.6.4. Signalisation

La protéine de liaison RAS est une GTP responsable de la régulation de la prolifération et la différenciation cellulaire. Elle est au cœur de la pathogénèse de la LMC [21].

Elle est activée par différentes voies de signalisation :

1. Le résidu 177 de la protéine BCR-ABL subit une autophosphorylation et permet la fixation de Grb-2 qui se lie à la protéine Sos ce qui permet de garder RAS sous sa forme activée.
2. La protéine SHC se lie au domaine SH2 du domaine ABL et Crkl se lie à SH3, ce qui maintient aussi RAS sous sa forme activée.
3. La protéine RAS activée peut alors activer d'autres gènes responsables d'un signal prolifératif à l'aide des protéines Raf, Mek et Erf. Ces gènes peuvent aussi être activés sans l'intervention de RAS à travers la voie des protéines STAT phosphorylées directement par Grb-2 ou après phosphorylation des Jak kinases, et par la voie PI3 activée par Grb-2 induisant en plus du signal prolifératif, un signal antiapoptotique via la protéine Akt se traduisant par l'hyperexpression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 [13],[22].

La protéine BCR-ABL est responsable de la dégradation des protéines Abi-1 et Abi-2 qui sont des inhibiteurs physiologiques de l'activité kinase de l'ABL, elle est impliquée aussi dans la dégradation des protéines réparatrices de l'ADN, ce qui provoque une instabilité génétique des cellules leucémiques induisant parfois des résistances au traitement [13].

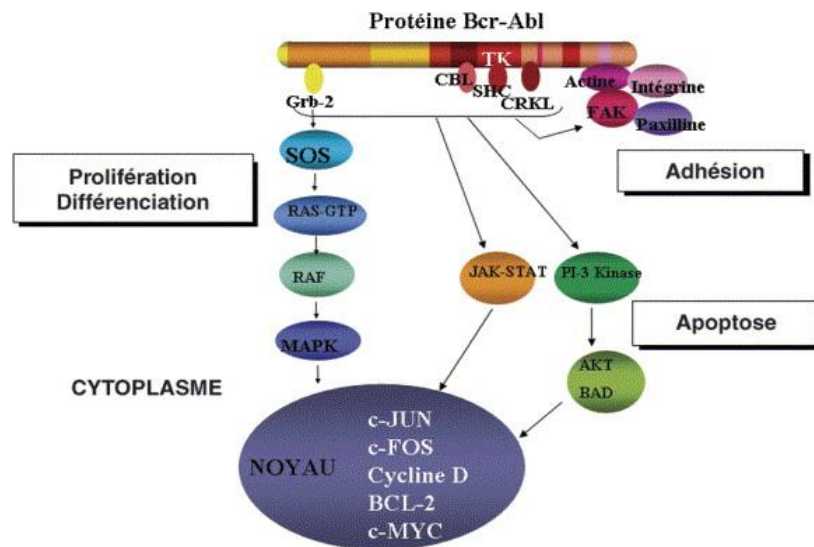


Figure 7 : Voies de signalisation de la protéine BCR-ABL

1.1.7. Symptômes

La LMC passe généralement par 3 phases : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique, 85% des patients sont diagnostiqués au cours de la phase chronique [23].

La découverte est fortuite dans environ 40 % des cas à l'occasion d'un hémogramme caractérisé par une hyperleucocytose.

Le plus souvent, les patients en phase chronique présente au moins un des symptômes suivants : asthénie, sueurs nocturnes, malaise, perte de poids, fièvre, faiblesse, douleurs à l'hypochondre gauche, satiété.

Des symptômes moins communs incluent : le priapisme, l'hémorragie rétinienne, des thromboses, des hémorragies et l'ulcère gastro-intestinal supérieur.

Les patients en phase accélérée ou en phase blastique présente en les symptômes suivants : adénopathies, œdèmes, chlorome et douleurs osseuses spontanées ou à la pression [24].

La splénomégalie est présente chez plus de 60% des patients adultes et peut être la seule constatation physique [25].

1.1.8. Evolution

L'évolution de la LMC est caractérisée par 3 différentes phases ayant les particularités cliniques et biologiques suivantes

1.1.8.1. Phase chronique

Elle dure de 3 à 5 ans, stable avec peu de symptômes (asthénie, amaigrissement, sueurs), elle se caractérise par une hyperleucocytose et une splénomégalie chez 50% des patients.

1.1.8.2. Phase accélérée

Elle peut aller de quelques mois à 2 ans et se caractérise sur le plan clinique par une AEG et une majoration de la splénomégalie malgré le traitement.

Il y a aussi apparition de chloromes ou de myélofibrose et augmentation des blastes.

1.1.8.3. Crise blastique

C'est la phase terminale, le tableau clinique est proche de celui d'une leucémie aigüe, la crise blastique est myéloïde dans 60 à 70% des cas, elle est lymphoïde dans 20 à 30% des cas et elle est mixte dans 10% des cas.

Et selon les critères de l'OMS de 2002 les phases sont classées de la manière suivante :

Phase accélérée

- Le taux des blastes au niveau du sang périphérique est de 10 à 19%
- Basophiles au niveau du sang périphérique >20%
- Thrombopénie ou thrombocytose réfractaire au traitement
- Splénomégalie évolutive
- Prolifération mégacaryocytaire avec fibrose réticulaire et/ou dysplasie granulocytaire

Crise blastique

- Le taux des blastes au niveau du sang périphérique est supérieur à 20%
- Larges amas de blastes dans le sang périphérique [12], [26].

1.1.9. Diagnostic

- Le diagnostic commence par une NFS présentant une hyperleucocytose supérieure à $20.10^9/l$ faite de polynucléaires neutrophiles et associant une basophilie ou une éosinophilie
- Ce diagnostic est confirmé par la détection du transcrite BCR-ABL à l'aide de méthodes sensibles telles que la RT-PCR ou FISH, ainsi que par l'identification du chromosome Philadelphie au niveau du caryotype réalisé à partir des cellules de la moelle osseuse.
- Les examens complémentaires sont : le myélogramme, la biopsie de la moelle osseuse et l'immunohistochimie (pour détecter les marqueurs qui font la distinction entre la phase blastique myéloïde et la phase blastique lymphoïde) [24].

1.1.10. Critères pronostiques

Ces critères sont évalués par des scores qui tiennent compte de différents paramètres. Les scores de références sont ceux de Sokal et de Hasford dont l'évaluation donne 3 types de risques (faible, intermédiaire et fort) qui correspondent à des survies médianes.

1.1.10.1. Interprétations du score de Sokal

- Score de Sokal < 0.8 : risque faible : survie médiane de 60 mois
- Score de Sokal entre 0.8 et 1.2 : risque intermédiaire : survie médiane de 44 mois
- Score de Sokal > 1.2 : risque fort : survie médiane de 32 mois

1.1.10.2. Interprétations du score de Hasford

- Score de Hasford < 780 : risque faible : survie médiane de 98 mois
- Score de Hasford entre 780 et 1480 : risque intermédiaire : survie médiane de 65 mois
- Score de Hasford > 1148 : haut risque : survie médiane de 42mois [13], [27].

1.1.11. Critères de suivi

Les critères de suivi de la LMC sont basés sur trois types de réponses, hématologique, cytogénétique et moléculaire.

1.1.11.1. La réponse hématologique

- Réponse complète RHC : la NFS est normale, pas de myélémie, pas de blastes dans le sang périphérique et pas de splénomégalie

1.1.11.2. La réponse cytogénétique

- Réponse complète RCyC : pas de chromosome Philadelphie dans la moelle osseuse.
- Réponse partielle RCyP : 1 à 35% des cellules de la moelle osseuse sont Ph +
- Réponse mineure RCyM : 36 à 65% des cellules de la moelle osseuse sont Ph +

1.1.11.3. La réponse moléculaire

- Réponse complète RMC : le transcrit BCR-ABL est à $< 0.001\%$ dans le sang périphérique
- Réponse majeure RMM : le transcrit BCR-ABL est à $< 0.1\%$ dans le sang périphérique [28], [29].

1.2. TRAITEMENTS DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (ITK)

Le pronostic vital des patients atteints de LMC était sombre avant l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées (les ITK). En effet, l'imatinib est le premier médicament à voir le jour dans cette classe pharmacologique. Il a obtenu son AMM le 07 novembre 2001 sous le nom de Gleevec. S'en ai suivi d'autres générations d'ITK comme le dasatinib et nilotinib très utilisés dans la thérapeutique des patients atteints de LMC.

La découverte du mécanisme précis de la protéine BCR-ABL a permis le développement des inhibiteurs spécifiques de l'activité tyrosine kinase. Les effets de ces médicaments en tant que compétiteurs de l'ATP bloquent le site de fixation de l'ATP, maintenant la protéine BCR-ABL dans une conformation inactive sans activité de phosphorylation [20].

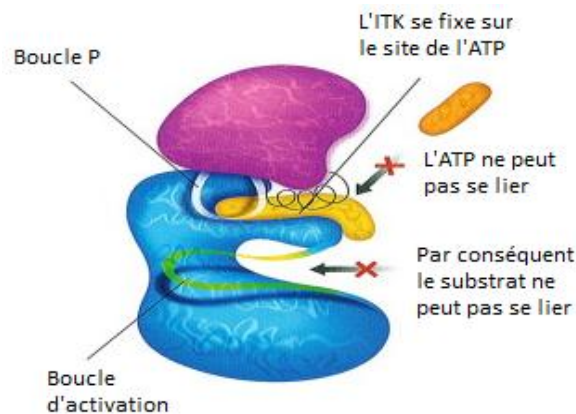


Figure 8 : Mécanisme de liaison des ITK à la protéine BCR-ABL

1.2.1. Objectifs du traitement par les ITK

1. Réponse hématologique complète (RHC) avant le 3ème mois du traitement.
2. Réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 premiers mois du traitement.
3. Réponse moléculaire majeure (RMM) dans les 18 premiers mois du traitement [30].

1.2.2. Imatinib

C'est le traitement de référence de la LMC, il est le premier anticancéreux de la famille des Anti-Tyrosine Kinase ou Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK).

Les ITK ont été synthétisés par criblage pharmacologique du site de fixation de l'ATP des tyrosines kinases. Parmi les molécules sélectionnées ; la STI-571 (futur imatinib) a fait preuve lors des essais cliniques d'une bonne efficacité et d'une bonne tolérance [31].

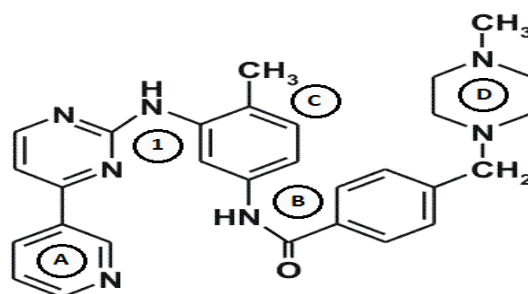


Figure 9 : Structure chimique de l'imatinib

Le 2 - phénylaminopyrimidine (1) est le noyau de base des ITK et son groupement pyridyle (A) à l'extrémité de la pyrimidine améliore la concentration cellulaire de l'imatinib. Aussi, le groupement benzamide (B) sur le noyau phényle permet de renforcer l'activité Tyrosine Kinase. Le groupement méthyle (C) en ortho à l'anneau de diaminophényle permet de réduire fortement l'activité des phosphokinases.

Le groupement N-méthylpipérazine (D) augmente la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité orale [32], [33].

1.2.2.1. Principales indications

L'imatinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase du BCR – ABL, du PDGF-R et du C-Kit, ce qui explique son efficacité dans le traitement de :

- La LMC Ph+ en phase chronique ou acutisée.
- La LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- Syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs PDGF-R positifs.
- Des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes C-Kit (CD 117) positives.

1.2.2.2. Posologie

La posologie pour le traitement de la LMC est de 400 mg/j pour les patients adultes en phase chronique et de 600 mg/j pour les patients adultes en phase aigüe. Elle ne doit jamais dépasser 800 mg/j. Elle est de 340 mg/m² pour les enfants de plus de 2 ans.

1.2.2.3. Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients représente la seule CI absolue.

1.2.2.4. Fertilité, Grossesse, Allaitement

Les femmes en âges de procréer doivent utiliser une contraception car l'imatinib est responsable d'une fœtotoxicité et ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. L'imatinib passe également dans le lait maternel.

Les données de l'effet de l'Imatinib sur la fécondité et la gamétogénèse sont limitées [34].

1.2.2.5. Population particulière

- **Insuffisance hépatique** : La dose peut être réduite chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique en cas d'intolérance (élévation des transaminases).
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients dialysés, la dose recommandée est de 400mg/j, elle peut être diminuée en cas d'intolérance ou augmentée en cas d'absence d'efficacité.
- **Personnes âgées**: Aucune adaptation posologique n'est requise pour les patients de plus de 65 ans, en revanche les effets toxiques de grade 3 et 4 peuvent être plus fréquents chez cette tranche d'âge [34], [35].

1.2.2.6. Pharmacocinétique

Absorption : La biodisponibilité après une prise orale est de 98% avec une variabilité inter-patient de l'ASC. La Cmax est atteinte après 2 à 4h. L'absorption est un peu réduite s'il est pris au cours d'un repas riche en lipides.

Distribution: La fraction liée aux protéines plasmatiques est de 95%, principalement à l'albumine, aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines. Sa diffusion tissulaire est très rapide mais il pénètre mal la BHE.

Métabolisme : L'Imatinib est majoritairement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, son principal métabolite est le dérivé pipérazine N-déméthylé, qui a une activité et une affinité pour les protéines plasmatiques similaires à celle de la molécule mère. L'Imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5, une inhibition du métabolisme des produits co-administrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible.

Élimination : 81% d'une dose orale administrée est éliminée au bout de 7 jours (68% dans les fèces et 13% dans les urines). La forme inchangée représente 25% de la dose (5% dans les urines, 20% dans les fèces), le reste étant composé de métabolites [34], [36].

1.2.2.7. Mécanisme d'action pour la LMC

L'imatinib prend la place de l'ATP au niveau du site catalytique de l'oncoprotéine BCR-ABL lorsqu'elle est inactivée à l'aide de liaisons hydrogènes impliquant les acides aminés Met318, Thr315, Glu286, Asp381, Ile360 et His361. Il induit le pliage vers le bas de la boucle P. Cette interaction est stabilisée par la liaison entre les acides aminés Y253 et N322 en empêchant ainsi la phosphorylation du substrat [37], [38], [39].

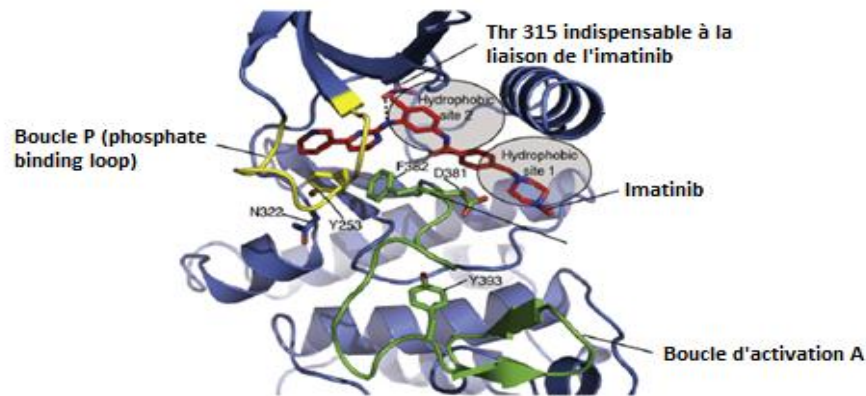


Figure 10 : Mécanisme de liaison de l'imatinib

Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation et une inhibition de la prolifération des cellules tumorales [40].

1.2.2.8. Suivi thérapeutique

Une NFS doit être effectuée régulièrement ainsi qu'un bilan hépatique (risque d'élévation des transaminases). Le traitement par l'imatinib à long terme peut altérer la fonction rénale de manière significative, un bilan rénal doit être effectué régulièrement [34].

1.2.2.9. Echec à l'imatinib

L'échec à l'imatinib est dû soit à une résistance, soit à une intolérance

i. La résistance à l'imatinib

Plus de 100 mutations de la protéine BCR-ABL résistantes à l'imatinib ont été décrites. Les plus importants sont : T315I, G250E, M244V, M351T, et E255K/V [42].

ii. L'intolérance à l'imatinib

L'imatinib est très rarement responsable de toxicité sévère. L'arrêt du traitement et le passage aux ITK de deuxième génération sont essentiellement dû à la chronicité de certains effets indésirables de grade 1 et 2 et l'inefficacité du traitement symptomatique [28].

1.2.2.10. Effets indésirables

Tableau I : Liste des effets indésirables rapportés avec l'imatinib

Infections et infestations	Zona, herpès, inflammations, sinusite, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie, infections fongiques
Tumeurs	Syndrome de lyse tumorale, hémorragie et nécrose tumorale
Affections immunitaires	Choc anaphylactique
Affections hématologiques	Neutropénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie, anémie hémolytique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, hypo ou hyperkaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, déshydratation, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	Insomnie, dépression, diminution de libido, anxiété, confusion
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges, paresthésies, migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, hémorragie cérébrale, hypertension intracrânienne, convulsions, œdème cérébral
Affections oculaires	Œdèmes orbitaire et périorbitaire, hypersécrétion lacrymale, hémorragie conjonctivale et rétinienne, conjonctivite, vision trouble, irritation oculaire, douleur oculaire, blépharite, œdème maculaire, cataracte, glaucome, œdème papillaire.
Affections de l'oreille	Vertiges, acouphènes, perte auditive
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, IDM, angine de poitrine, péricardite, tamponnade
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, hémorragie, hypertension, hématomes, hypotension, syndrome de Raynaud, thrombose/embolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, épistaxis, toux, épanchement pleural, pharyngite, douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë.
Affections gastro-intestinales	NVDDa, flatulences, RGO, constipation, sécheresse buccale, gastrite, stomatite, hémorragie gastro-intestinale, ascite, ulcère gastrique, dysphagie, pancréatite, colite, occlusion intestinale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma, éruption, prurit, érythème, alopecie, photosensibilité, hyperpigmentation cutanée, ongles cassants, psoriasis, syndrome de Sweet, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson.
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, hépatite, ictère, insuffisance hépatique, nécrose hépatique

Affections rénales	Douleur rénale, hématurie, IRA, pollakiurie, IRC.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes, spasmes, myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, raideur musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie, nécrose de la hanche, retard de croissance chez l'enfant
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins, œdème du scrotum.
Troubles généraux et investigations	Rétention hydrique et œdèmes, fatigue, faiblesse, frissons, rigidité, douleur thoracique, malaise, augmentation des phosphatases alcalines, hypercréatinémie, hyperamylasémie.

[34]

1.2.2.11. Interactions

L'Imatinib ne doit pas être administré concomitamment avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, ritonavir, itraconazole, érythromycine) [42].

Tableau II : Liste des médicaments interagissant avec l'imatinib et les mécanismes de ces interactions

Classes	Médicaments	Mécanismes d'interactions
VOIES DIGESTIVES ET ALIMENTAIRES		
IPP	Oméprazole Esomeprazole Pantoprazole	Les IPP inhibent la PGP : ↑ du taux de l'IM
Antagonistes H2	Cimétidine Ranitidine	Ces médicaments inhibent le CYP 3A4, la PGP et la HOCT1: ↑ du taux sanguin de l'IM et ↓ du taux de l'IM intracellulaire
ADO	Metformine	La Metformine inhibe la HOCT1: ↓ de l'IM intracellulaire
	Glibenclamide	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2C9 : ↑ du taux de ces ADO
	Pioglitazone Répaglinide	Le Glibenclamide inhibe la PGP : ↑ du taux de l'IM
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE		
ICC	Vérapamil, Diltiazem, Nifédipine, Amlodipine	Les ICC inhibent le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux de l'IM
Les statines	Simvastatine, Atorvastatine	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux des statines Les statines inhibent la PGP : ↑ du taux de l'IM
Anti-arythmiques	Amiodarone	L'IM inhibe le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux de l'Amiodarone L'Amiodarone inhibe le CYP3A4, la PGP et la HOCT1 ↑ du

		taux de l'IM et ↓ de l'IM intracellulaire
Diurétiques	Spironolactone	La Spironolactone inhibe la PGP: ↑ du taux de l'IM
Béta-bloquants	Métoprolol, Bisoprolol Carvedilol	L'IM inhibe le CYP 2D6 : ↑ du taux de ces médicaments Le Carvédilol inhibe la PGP : ↑ du taux de l'IM
IEC	Captopril Enalapril Lisinopril	L'IM inhibe le CYP 2D6, le CYP 3A4 et la PGP: ↑ du taux de ces médicaments Les IEC inhibent la PGP ↑ du taux de l'IM
ARA2	Losartan	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↓ de la bioactivation du Losartan Le Losartan inhibe la PGP : ↑ du taux de l'IM
Glycosides cardiotoniques	Digoxine	Diminution de l'absorption de la Digoxine (mécanisme inconnu)
SANG ET ORGANES HEMATOPOÏÉTIQUES		
Antiagrégant plaquettaire	Clopidogrel	L'IM inhibe le CYP 3A4 et le 2C9 : ↑ du taux du Clopidogrel et diminution sa bioactivation.
Anti-coagulants	Acénocoumarol	L'IM inhibe le CYP 2C9 : ↑ de l'effet anticoagulant
	Héparine	L'Héparine inhibe la PGP : ↑ du taux imatinib
HORMONES		
Corticoïdes	Dexaméthasone	La Dexaméthasone induit le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'IM
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine	L'IM induit l'UGT: ↓ du taux de Lévothyroxine La Lévothyroxine inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de l'IM
Anti-néoplasiques	Cyclo-phosphamide	L'IM inhibe le CYP 2D6 et 3A4 : ↑ du taux du Cyclophosphamide et diminution de sa bioactivation.
Anti-œstrogènes	Tamoxifène	L'IM inhibe le CYP 2D6 et 3A4 : ↑ du taux du Tamoxifène Et diminution de la bioactivation du Tamoxifène
ANTIBIOTIQUES		
Macrolides	Clarithromycine Erythromycine	Ces macrolides inhibent le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux d'IM
Quinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine	Les quinolones inhibent la PGP : ↑ du taux de l'IM Lévofloxacine inhibe la HOCT1 : ↓ de l'IM intracellulaire
Sulfamides	Cotrimoxazole	L'Imatinib inhibe le CYP 2C9 : ↑ co-trimoxazole
Rifamycines	Rifampicine	La Rifampicine induit le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'IM
ANTIFONGIQUES		
Azolés	Itraconazole, Kétoconazole, Fluconazole	Les Azolés inhibent le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux de l'IM
Allylamines	Terbinafine	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2C9 : ↑ du taux de le Terbinafine
SYSTEME MUSCULO-SQUELETTIQUE		
AINS	Ibuprofène	L'IM inhibe le CYP 2C9 : ↑ du taux des AINS

	Métamizole Diclofénac	Le Métamizole induit le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'Imatinib Le Diclofénac inhibe la PGP : ↑ du taux de l'IM
ANTIVIRAUX		
	Ganciclovir Indinavir Lamivudine Efavirenz	Ces médicaments inhibent la HOCT1 : ↓ de l'IM intracellulaire Ces médicaments induisent le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'IM L'IM inhibe le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux de ces antiviraux
IMMUNOMODULATEURS		
Immuno- suppresseurs	Ciclosporine Tacrolimus	Les immunosuppresseurs et l'IM inhibent le CYP 3A4 et la PGP : ↑ du taux des Immunosuppresseurs et de l'IM
SYSTÈMES NERVEUX		
ISRS	Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine Citalopram, Sertraline	L'IM inhibe le CYP 2D6 et le CYP 3A4 : ↑ du taux de ces médicaments
ISRSN	Venlafaxine	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2D6 : ↑ du taux des ISRSN
Amines tricycliques	Trimipramine Amitriptyline	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2D6 : ↑ du taux de ces amines
Phéno- thiazines	Lévomé- promazine	L'IM inhibe le CYP 2D6 : ↑ du taux du Lévomépromazine
Apparentés aux BZD	Zolpidem	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux du Zolpidem
BZD	Bromazépam, Clonazépam, Diazépam Midazolam	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de ces médicaments Le Midazolam inhibe la PGP et la HOCT1 : ↑ du taux de l'IM et ↓ de l'IM intracellulaire
Barbituriques	Phénobarbital	L'IM inhibe le CYP 2C9 et 2C19 : ↑ du taux du Phénobarbital Le Phénobarbital induit le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'IM
Anti- psychotiques	Haloperidol, Clozapine Risperidone	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2D6 : ↑ du taux de ces médicaments
Anti- épileptiques	Phénytoïne	La Phénytoïne induit le CYP 3A4 : ↓ du taux de l'IM
	Acide valproïque	L'IM inhibe le CYP 2C9 : ↑ du taux de l'acide valproïque. L'acide valproïque inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de l'IM
	Carbamazépine Topiramate	Ces médicaments induisent le CYP 3A4 et la PGP: ↓ du taux de l'IM
Opioides	Tramadol	L'IM inhibe le CYP 3A4 et 2D6 : ↑ du taux du Tramadol et

		diminution de sa bioactivation
	Buprenorphine	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux du Buprénorphine
AUTRES		
Antalgiques	Acétaminophène (Paracétamol)	L'IM inhibe la glucuroconjugaison : ↑ du taux de l'Acétaminophène
Anti-migraineux	DHE	L'IM inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de la Dihydroergotamine
Anti-H1	Loratadine	L'Imatinib inhibe le CYP 3A4 : ↑ du taux de la Loratadine

[43]

1.2.3. Dasatinib

C'est le premier inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, il a une structure chimique différente de celle de l'imatinib et sa liaison au BCR-ABL est 300 fois plus forte [44]. Le dasatinib inhibe la protéine BCR-ABL ainsi que la famille des SRC kinases [45].

1.2.3.1. Principales indications

Le dasatinib est indiqué chez les adultes en cas de :

- LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- LAL et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur [46].

1.2.3.2. Posologie et mode d'administration

La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg une fois par jour, administrée oralement.

La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée, la phase blastique myéloïde ou lymphoïde de LMC ou LAL Ph+ est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement [47].

1.2.3.3. Contre-indications

La seule CI absolue est l'hypersensibilité au dasatinib ou à l'un des excipients.

1.2.3.4. Fertilité, Grossesse, Allaitement

Cette partie est identique aux recommandations liées à l'imatinib.

1.2.3.5. Mises en garde et précautions

Le traitement par dasatinib peut provoquer ou aggraver les cas suivants :

- Dépression médullaire
- Hémorragies (intracrânienne, gastro-intestinales)

- Rétention aqueuse (épanchement pleural, l'ascite, œdème généralisé, œdème pulmonaire, épanchement péricardique...)
- Allongement de l'intervalle QT
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde [48].

1.2.3.6. Populations particulières

- **Les enfants de moins de 18 ans** : l'utilisation du Dasatinib n'est pas recommandée.
- **Sujets âgés** : ils ne nécessitent aucune adaptation de la posologie.
- **Insuffisance hépatique** : le Dasatinib doit être utilisé avec précaution.
- **Insuffisance rénale** : aucun essai clinique n'a été mené avec le dasatinib [49].

1.2.3.7. Pharmacocinétique

Absorption : Le dasatinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. La demi-vie moyenne du dasatinib est de 5 à 6 heures chez les patients. Les effets de la prise alimentaire sur l'exposition au dasatinib ne sont pas cliniquement significatifs.

Distribution : Le dasatinib a un volume de distribution important, il est fortement distribué dans l'espace extravasculaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques était de 96%. La C max et l'AUC sont diminuées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Métabolisme : Le dasatinib est fortement métabolisé par le CYP3A4. Les métabolites de dasatinib ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la pharmacologie du produit.

Élimination : 89% d'une dose unique administrée est éliminée au bout de 10 jours, principalement dans les fèces sous forme de métabolites. Le dasatinib sous forme inchangée représente 19% seulement de la dose éliminée [47].

1.2.3.8. Mécanisme d'action pour la LMC

Le dasatinib est un ITK très puissant, il se lie à la protéine BCR-ABL qu'elle soit active ou pas [44] en formant des liaisons hydrogènes avec les acides aminés Met318 et Thr315 [39].

1.2.3.9. Suivi thérapeutique

Un bilan cardiovasculaire est recommandé avant d'entamer le traitement par le dasatinib. Il est également nécessaire de surveiller la NFS, la fonction hépatique ainsi que le TP et l'INR (du fait du risque hémorragique) [49], [47].

1.2.3.10. Echec au Dasatinib

Les études cliniques ont démontré que les mutations T315I, V299L et la substitution de l'acide aminé F317 sont associées à une faible réponse au Dasatinib [39].

1.2.3.11. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables nous noterons des effets extra-hématologiques comme : la rétention hydrique dont l'épanchement pleural, des diarrhées, des céphalées, des nausées, une dyspnée, des hémorragies, une fatigue, des douleurs musculo-squelettiques, des infections, des vomissements, une toux, des douleurs abdominales et une fièvre. Ainsi que des effets hématologiques : neutropénies, thrombocytopenies et anémies [50].

1.2.3.12. Interactions

Les interactions observées avec le dasatinib sont identiques à celles observées avec l'imatinib. L'absorption du Dasatinib est pH-dépendante, l'administration simultanée d'un anti-acide doit être évitée [51].

1.2.4. Nilotinib

C'est un ITK de deuxième génération sélectif et 20 à 30 fois plus puissant que l'imatinib [52].

1.2.4.1. Principales indications

Le nilotinib est indiqué chez l'adulte en cas de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou en cas LMC en phase chronique, accélérée ou blastique s'il y a eu résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

1.2.4.2. Posologie et mode d'administration

Le nilotinib est recommandé à raison de 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

Le nilotinib doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalle. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci. Le contenu de la gélule peut être mélangé à une cuillère à café de compote de pommes si le patient ne peut pas l'avaler.

1.2.4.3. Contre-indications

L'hypersensibilité au nilotinib ou à l'un des excipients est la seule contre-indication absolue.

1.2.4.4. Fertilité, Grossesse, Allaitement

Les recommandations dans ces conditions sont similaires à celles de l'imatinib.

1.2.4.5. Mises en garde et précautions

Le traitement par nilotinib peut entraîner les situations suivantes :

- Dépression médullaire
- Allongement de l'intervalle QT
- Mort subite
- Rétention hydrique (œdème pulmonaire, épanchement pleural et péricardique...)
- Evènements cardiovasculaires (artériopathies, cardiopathies et AVC ischémiques)

1.2.4.6. Populations particulières

- **Les enfants de moins de 18 ans** : l'utilisation du Nilotinib n'est pas recommandée.
- **Sujets âgés** : aucune différence significative n'a été observée chez les patients de plus de 65 ans.
- **Insuffisance hépatique (modérée ou sévère)** : le nilotinib doit être utilisé avec prudence.
- **Insuffisance rénale** : le nilotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par voie rénale, une modification de la clairance est donc peu probable chez les insuffisants rénaux.
- **Affections cardiaques** : la prudence est requise chez ces patients [53].

1.2.4.7. Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption du nilotinib est d'environ 30 %. La concentration maximale est atteinte après 3h. La biodisponibilité est approximativement de 50 %. Chez des volontaires sains, en cas de prise alimentaire concomitante, la C_{max} et l'ASC du nilotinib augmentent respectivement de 112 % et 82 %, par rapport à une administration à jeun.

Distribution : Le nilotinib a plus d'affinité pour le compartiment plasmatique par rapport au compartiment sanguin (globules rouges). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. Le volume de distribution est de 174 litres.

Métabolisme : Le nilotinib subit une oxydation et une hydroxylation principalement par le CYP3A4 et par le CYP2C8 en second degré. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique du nilotinib.

Élimination : L'élimination est principalement fécale (94 % de la dose). Le nilotinib inchangé représenterait 69 % de la dose. La demi-vie d'élimination est estimée à 17h avec une variabilité interindividuelle marquée [53], [54], [55].

1.2.4.8. Mécanisme d'action pour la LMC

Le nilotinib a une structure proche de celle de l'imatinib. Il est caractérisé par le remplacement du *N*-méthylpipérazine de ce dernier par un groupement trifluorométhyle lui conférant une meilleure inhibition du domaine BCR- ABL [56].

Comme l'imatinib, le nilotinib inhibe la forme inactive de l'oncoprotéine BCR- ABL [57].

Il se lie à la boucle P du site catalytique de l'ATP au niveau de l'ABL et inhibe la boucle d'activation A en utilisant 4 des 6 liaisons hydrogènes caractéristiques de l'imatinib (Met318, Thr315, Glu286, Asp381).

Le nilotinib possède également des propriétés pro-apoptotiques des cellules tumorales [58].

1.2.4.9. Suivi thérapeutique

Il est recommandé d'effectuer un ECG, un dosage de la glycémie et corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hyperuricémie avant d'entamer le traitement.

Au cours du traitement, il est nécessaire de surveiller la NFS, la lipémie, la glycémie, la fonction hépatique, l'ionogramme ainsi que l'INR [53], [55].

1.2.4.10. Echec au Nilotinib

Le nilotinib est actif in vitro sur toutes les mutations résistantes à l'imatinib à l'exception de la T315I. Les patients résistants à l'imatinib ayant reçu un traitement par nilotinib avaient un taux de réponse élevé à l'exception des mutations T315I, Y253H, E255K/V, et F359C/V [59].

1.2.4.11. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables nous noterons :

- **Des effets hématologiques** : myélosuppression, thrombopénie, neutropénie et anémie.
- **Des effets extra-hématologiques** : éruptions cutanées, prurits, nausées, céphalées, fatigue, constipation, diarrhées, vomissements et myalgies et en second degré : alopecie, crampes musculaires, anorexie, arthralgies, asthénie, rétention hydrique, dyspnée et hémorragies.

1.2.4.12. Interactions

Les interactions observées avec le nilotinib sont identiques à celles observées avec l'imatinib. On note l'augmentation de la biodisponibilité du nilotinib de manière dangereuse en cas de prise concomitante avec le midazolam ainsi qu'avec l'alimentation. L'utilisation de médicaments antiarythmiques ou susceptibles d'allonger l'intervalle QT doit être évitée.

La solubilité du Nilotinib est pH-dépendante. Elle est plus faible lorsque le pH est élevé : le nilotinib doit être pris 2h avant ou 1h après l'administration d'un antiacide [55].

1.2.5. Les nouveaux ITK

1.2.5.1. Bosutinib

C'est un ITK de 2^{ème} génération 100 fois plus puissant que l'imatinib. Comme le dasatinib il inhibe la protéine BCR-ABL ainsi que la famille des SRC kinases [39]. Le bosutinib se lie à l'ABL sous sa forme inactive en utilisant des liaisons hydrogènes notamment avec l'acide aminé Thr315 ; de ce fait il est inactif sur les mutations T315I et V299L [40].

Il est utilisé en deuxième ou en troisième intention pour le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique à raison de 500 mg par jour au cours des repas. Il a fait l'objet d'une grande efficacité et présente une toxicité faible à long terme [60], [61].

Les effets indésirables connus au bosutinib : toxicité gastro-intestinale faible à modérée, allongement de l'intervalle QT, rash cutané, rétention hydrique, diarrhées, vomissements, infections, anémie, neutropénie et thrombocytopenie [39].

La pharmacocinétique du bosutinib est proche de celles des autres ITK, son absorption est pH dépendante et il interagit avec les inducteurs et les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 [60].

1.2.5.2. Ponatinib

C'est un ITK de 3^{ème} génération, 400 fois plus puissant que l'imatinib, il inhibe l'oncoprotéine BCR-ABL, la famille des SRC kinases ainsi que d'autres kinases.

Le ponatinib se lie à l'ABL lorsqu'elle est inactive en utilisant les mêmes acides aminés qu'utilise l'imatinib (Met318, Glu286, Asp381, Ile360, His361) à l'exception de l'acide aminé Thr315, il est alors efficace sur la mutation T315I [39].

L'indication du ponatinib dans le traitement de LMC à raison de 45 mg par jour en phase chronique, accélérée ou blastique est strictement réservée aux patients présentant une résistance ou une intolérance à tous les autres ITK ou exprimant la mutation T315I [62].

Le ponatinib est responsable d'événements vasculaires (thromboses, ischémie) ainsi que de l'allongement de l'intervalle QT, un examen cardiovasculaire complet est recommandé avant l'instauration du traitement [60], [62]. D'autres effets indésirables incluent la pancréatite, la myélosuppression, le rash cutané et la fatigue [40]. Ce médicament interagit avec les inducteurs et les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4. Son absorption est pH dépendante [62].

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du bosutinib et du ponatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans [61], [62].

1.2.6. Mécanismes de résistance aux ITK

La résistance peut être soit primaire par :

- L'absence d'une réponse hématologique complète à 3 mois
- L'absence d'une réponse cytogénétique complète à 1 an
- L'absence d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois

Soit secondaire par la perte des réponses hématologique ou cytogénétique ou la réascension du taux BCR-ABL.

1.2.6.1. Mécanismes indépendants du BCR-ABL

- La diminution de l'absorption intestinale
- Les interactions médicamenteuses
- La diminution de l'expression de la molécule HOCT1 qui joue un rôle essentiel dans la pénétration des ITK à l'intérieur de la cellule.
- Une surexpression du gène MDR-1 (gène de la PGP) qui entraîne une augmentation de l'efflux actif des ITK [28], [39].
- Activation de voies de signalisation :
 - La protéine BCR-ABL active les molécules de signalisation PI3K / AKT, JAK / STAT, RAS / MAPK responsables de l'inhibition de l'apoptose et la progression de la LMC. La mutation T315I aurait pour origine l'activation continue de MAPK.
 - La protéine SIRT1 peut être activée par BCR-ABL et aurait un rôle dans le développement de la LMC. Elle peut constituer d'ailleurs une nouvelle cible pour le traitement des résistances aux ITK.
 - Les SRC kinases ainsi que plusieurs autres voies activées par BCR-ABL peuvent aussi être à l'origine de la résistance aux ITK.
- D'autres mécanismes impliqués dans la résistance aux ITK : tels que des défauts de réparation de l'ADN et le microenvironnement cellulaire responsable d'une action inflammatoire [40], [63].

1.2.6.2. Mécanismes dépendants du BCR-ABL

i. Les mutations

Les mutations affectent les 4 domaines principaux :

- La boucle P de la protéine BCR-ABL : ce sont les mutations les plus fréquentes et représentent jusqu'à 48% de l'ensemble des mutations.
- Les acides aminés F311, T315, et T317 : site de liaison aux ITK
- Le domaine catalytique
- La boucle A : notamment les mutations résistantes : F382L, L387M et H396P/R

La mutation T315I représente le remplacement de l'acide aminé thréonine en position 315 du domaine ABL, nécessaire à la fixation de tous les ITK à l'exception du ponatinib, par un isoleucine. Le Ponatinib est alors le seul ITK actif sur cette mutation [28], [37], [39], [64].

Des stratégies plus efficaces contre la T315I sont en cours d'études notamment celles qui ciblent d'autres protéines (HSP90, GTPase) impliquées dans la pathogénèse de la LMC [65].

First generation					Second generation			Third generation	
imatinib					nilotinib dasatinib bosutinib ponatinib				
M237	L273M	F311L	E355D/G	V379I	A397P	Y253F/H	Y299L	E255K	?
M244V	E275K/Q	T315I	E359V/I/C	A380T	S417F/Y	E255K/V	T315I	V299L	
L248R	D276G	F317L/V/I	D363Y	F382L	M185S/V	T315I	T315A	T315I	
G250E/R	T277A	F359V/I/C	L364I	L384M	S438C	F359V/I/C	F317L/V/I	?	
Q252R/H	E279K	Y342H	A365V	L387M/F	E453G/K				
Y253F/H	V280A/I	M343T	L370P	M388L	E459K/V				
E255K/V	V289A	A344V	V371A	Y393C	P480L				
E258D	V299L	M351T	E373K	H396R/P	F486S				

Figure 11 : Les mutations résistantes aux différents ITK

ii. Amplification du gène BCR-ABL

La relation entre l'amplification du gène BCR-ABL et la résistance aux ITK n'a pas été bien établie. Ce pendant les études menées in vitro ont montré que l'amplification du gène augmente la résistance [39]. Néanmoins, certaines études suggèrent qu'un taux résiduel de BCR-ABL est nécessaire pour maintenir la sensibilité des cellules aux ITK [66].

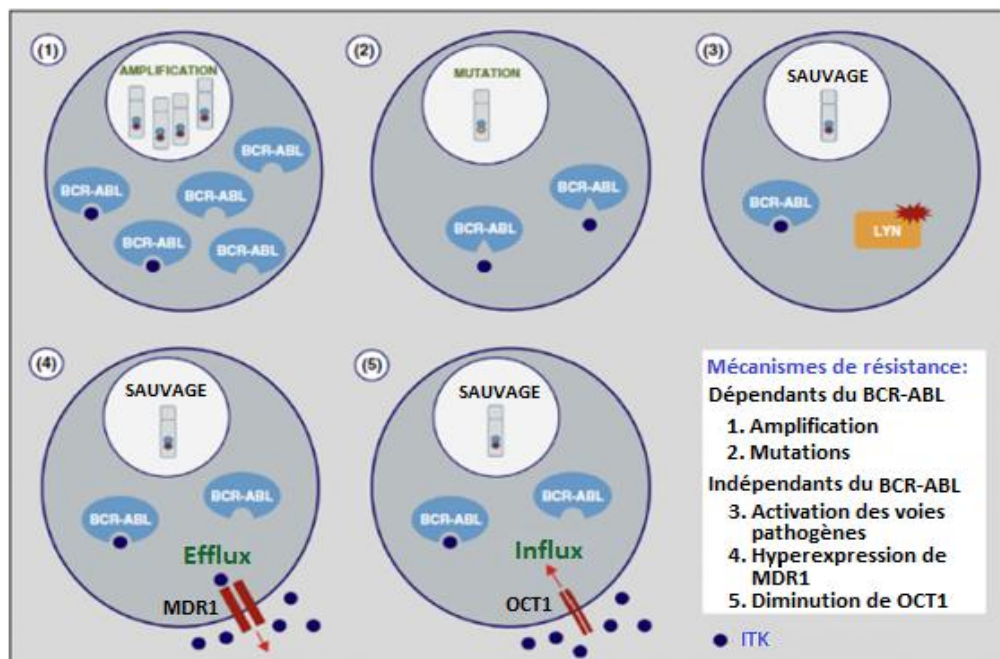


Figure 12 : Les principaux mécanismes de résistances aux ITK

1.3. AUTRES TRAITEMENTS

Les autres traitements à envisager sont l'allogreffe de la moelle osseuse et l'interféron alpha et sont utilisés dans les conditions suivantes :

1.3.1. L'allogreffe de la moelle osseuse

Le recours à la greffe est devenu moins fréquent grâce aux excellents résultats obtenus avec les ITK sauf en cas de phases accélérée ou chronique résistantes. C'est une thérapeutique curative qui peut être géno-identique (donneur apparenté) ou phéno-identique (donneur non apparenté). Elle est d'autant plus efficace si le patient est jeune et permet une survie minimale de 5 ans sans rechute chez 60% des patients [13], [67].

1.3.2. L'interféron alpha

C'est une cytokine à action antiproliférative, les effets indésirables sont : Un syndrome pseudogrippal, un syndrome dépressif avec asthénie, insomnie, perte de poids. Il permet une réponse hématologique complète chez 60 à 80 % des patients avec 40 à 60 % de réponses cytogénétiques. Contrairement aux ITK, il peut être chez la femme enceinte [13], [68].

1.4. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN FONCTION DES PHASES DE LA MALADIE

1.4.1. A la phase chronique

En première intention : 400 mg d'imatinib une fois par jour ou 300 mg de nilotinib deux fois par jour ou 100 mg de dasatinib une fois par jour.

- En cas d'intolérance au traitement : Passer à l'un des autres ITK autorisé en 1ère intention à une dose standard.
- En cas de résistance : Une dose plus élevée (400 mg d'imatinib deux fois par jour, 400 mg de nilotinib deux fois par jour, 70 mg de dasatinib deux fois par jour).
- En cas d'échec du traitement : Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500mg une fois par jour) ou ponatinib (45mg une fois par jour).
- Si le patient ne répond pas aux ITK : prévoir une greffe de la moelle osseuse.

1.4.2. A la phase accélérée

- Pour les patients n'ayant jamais reçu un traitement par les ITK : 400 mg d'imatinib deux fois par jour, 70 mg de dasatinib deux fois par jour ou 140 mg de dasatinib une fois par jour.
- Pour les patients ayant déjà reçu les ITK : Un ITK non utilisé avant l'évolution de la maladie, exemple : le ponatinib en cas d'apparition de la mutation T315I.

- Chimiothérapie en vue de préparer les patients à la greffe qui doit être prévue le plutôt possible en cas d'échec du traitement par les ITK pour les deux groupes.

1.4.3. A la phase blastique

- Pour les patient n'ayant jamais reçu un traitement par ITK, la conduite à tenir est la même que chez ces patients en phase accélérée.
- En cas de phase blastique résistante ou incontrôlée, la greffe de la moelle osseuse est sans importance, le traitement est alors semblable à celui d'une LAL ou une LAM et se base donc sur la chimiothérapie et/ou des soins palliatifs [69].

1.5. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP)

1.5.1. Définition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'éducation thérapeutique (ETP) du patient comme étant un "Un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, les comportements de santé et de maladie du patient" [70].

Plusieurs facteurs ont amenés les professionnels de santé à proposer un transfert de compétences aux patients par le biais de l'éducation thérapeutique (ETP) et qui sont :

- L'allongement de l'espérance de vie et de la meilleure prise en charge des maladies.
- Le nombre croissant de la population atteinte au moins d'une maladie chronique.
- La participation du patient dans sa maladie, participation demandée et recherchée, par les moyens d'information auquel il a accès (associations, internet,...) [71].

L'ETP n'est pas une simple information procurée au patient [72]. Son objectif principal est de permettre au patient d'acquérir les connaissances et les compétences dont il a besoin pour gérer convenablement sa maladie. Il s'agit de l'aider à mieux comprendre sa maladie et mieux gérer son traitement.

L'ETP sert aussi à impliquer le patient pour l'atteinte d'une amélioration de son état de santé et de sa qualité de vie. Elle se centre sur son apprentissage de compétences d'auto-soin tout en soutenant ses processus d'adaptation à la maladie. Elle suscite alors un intérêt pour l'aspect psychosocial au-delà de l'aspect médical technique strict [73].

Du point de vue des patients, cette approche permet de répondre à leur demande d'une meilleure information ainsi qu'à leur participation aux décisions [74].

L'éducation thérapeutique vise en général à :

- Aider les patients ainsi que leurs familles à comprendre leur maladie, leurs traitements, les soins prodigués, l'organisation et les procédures hospitalières et les comportements visant à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.
- Rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie [75].
- Prévenir des complications liées à la maladie et aux traitements.
- Initier le patient à assumer ses responsabilités dans leur propre prise en charge.
- Améliorer la qualité de vie des patients.
- Réduire le recours systématique à un traitement pouvant entraîner, sur le plan économique, des surcoûts directs ou indirects [76].

1.5.2. L'Observance

L'observance est un comportement selon lequel la personne suit son traitement avec assiduité et une régularité optimale selon les conditions expliquées par le médecin [77]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'adhérence aux traitements de long terme par "la concordance du comportement du patient dans la prise de ses médicaments, du suivi d'un régime ou de la mise en place de changements dans son mode de vie avec les recommandations d'un soignant" [78].

On parle d'adhérence "optimale" lorsque le patient suit scrupuleusement les instructions du soignant : aucune dose n'est oubliée, ni prise en mauvaise quantité ou au mauvais moment [79]. Plus précisément l'observance c'est de respecter :

- L'association médicamenteuse.
- La dose de chaque médicament.
- Le nombre de prises.
- Les horaires de prises.
- Les contraintes de prise.
- La continuité dans le temps.
- Les risques d'interactions avec d'autres traitements.
- Les modalités de suivi [77].

L'observance concerne non seulement le suivi des prescriptions médicamenteuses mais aussi l'adhésion aux conseils hygiéno-diététiques [73].

Les maladies chroniques exposent à d'avantage d'inertie clinique du médecin et à un manque d'observance thérapeutique par le patient. Contrairement aux maladies aiguës, il existe souvent un retard dans le diagnostic, un délai dans l'initiation d'un traitement, un manque de réaction dans les ajustements à réaliser pour atteindre les objectifs thérapeutiques [73]. Par conséquent, l'efficacité du traitement est étroitement liée avec l'adhérence à ce dernier [79].

L'exemple des patients traités par l'Imatinib est significatif car au-delà de 12 mois de traitement, les patients qui avaient eu des RCyC avaient des taux de non-adhérence significativement moins importants que ceux qui avaient eu une RCyP [80].

D'autre part la non adhérence a été associée à une augmentation des visites chez le médecin et à l'augmentation de la fréquence et de la durée d'hospitalisation(12).80 Dans les maladies infectieuses, elle augmenterait le risque contagieux de l'entourage [81].

En ce qui concerne la LMC, la non-adhérence pourrait conduire à des tests de diagnostic inutiles, à un changement de doses, de schémas thérapeutiques, à avoir de faux résultats ou des réponses incompatibles ("réponse sub-optimal" ou "échecs" selon European Leukemia Net guidelines faussés) et à l'acquisition de résistance au traitement [79].

L'adhérence au traitement permet ainsi de réaliser des économies budgétaires. En effet, si un patient considéré comme normalement répondeur présente des réponses moins bonnes qu'attendues, la non-adhérence devrait être envisagée avant de le considérer comme réfractaire et d'avoir recours à d'autres tests diagnostiques ou à un changement de traitement [80].

Plusieurs études démontrent que la non adhérence au traitement est un phénomène plus commun que ce que l'on croit [80], [82] ceci peut être lié à plusieurs facteurs :

1.5.2.1. Facteurs cognitifs

- L'âge influencerait en grande partie l'observance, un sujet plus âgé aura tendance à oublier, à retarder ou à confondre ses traitements,
- Un niveau éducationnel adapté (école secondaire) aiderait le patient à comprendre sa maladie et son traitement et donc à être plus observant [80].

- Les projets de vie des patients pourraient motiver le patient à améliorer sa qualité de vie et donc à améliorer son observance, ou au contraire auraient tendance à la diminuer quand le patient considère sa thérapeutique comme un obstacle à la réalisation de ses projets.
- La méfiance des patients à l'égard de l'efficacité des traitements,
- Le sentiment de dégradation de leur état de santé attribué aux médicaments surtout ceux concernant les maladies à phases asymptomatiques [77] et le sentiment de lassitude face au traitement quand les patients jugent leur état de santé satisfaisant [80].

1.5.2.2. Facteurs socio-économiques

- Le mode de vie permet de se rappeler de sa prise médicamenteuse, de ne pas la retarder et d'avoir facilement accès à ses médicaments,
- Le soutien psychologique de l'entourage augmenterait l'observance thérapeutique et à l'opposé, Un patient qui aurait peur qu'une discrimination ne s'installe dans son entourage professionnel à l'annonce de sa maladie ou après que cet entourage ait remarqué ses prises médicamenteuses, voit son observance s'influencer négativement.
- Les lieux de soin et le coût du transport peuvent aussi être pris en considération [77].

1.5.2.3. Facteurs émotionnels

- L'isolement, la dépression, le manque de soutien et les événements de vie négatifs pourraient pousser les patients à se lasser de leur maladie, de leur traitement, et à ne plus croire en leur thérapeutique. Ces conditions les entraînent donc à sauter volontairement leurs prises médicamenteuses et à réduire leurs visites chez le médecin [77].
- L'impact de la relation patient-professionnel de la santé:
 - Le nombre et la durée des consultations annuelles [80], l'incompréhension et la mauvaise mémorisation des données expliquées au malade pourraient faire barrière à la prise correcte du traitement.
 - Le doute ou la méconnaissance du prescripteur peuvent amener à retarder la prescription du médicament ou à suivre le patient de manière inadaptée [77].
 - Une bonne communication médecin-patient diminuerait l'anxiété du patient et améliorerait son état clinique et son adhérence aux traitements [83].

Le degré d'observance peut être amélioré si les patients sont formés à un usage optimal de leurs médicaments en les dotant d'outils de résolution de problème [71]. Il est donc plus aisé à un patient ayant bénéficié d'un programme d'ETP de collaborer plus activement à son traitement et de mieux suivre les prescriptions médicales [73].

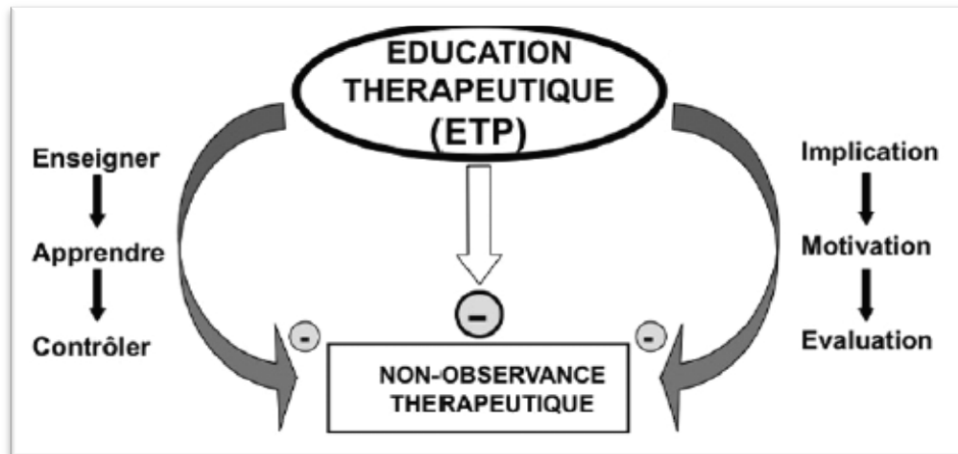


Figure 13 : Les principaux mécanismes expliquant pourquoi l'éducation thérapeutique est susceptible de contrecarrer le défaut d'observance thérapeutique

1.5.3. Mise en œuvre de l'ETP

Soigner et éduquer une personne atteinte d'une maladie chronique sont désormais deux activités indissociables et indispensables. Il n'est plus suffisant de prodiguer des conseils ou des informations mais il est question de faciliter chez le patient un apprentissage significatif et intentionnel et lui approprier différentes compétences pouvant l'aider à vivre avec sa maladie. Ces actions doivent s'appliquer loin de vouloir modeler le patient conforme aux attentes du soignant et à un ordre social [71].

Lors de la création d'un programme, l'offre d'ETP doit être la plus large possible, convenir aux caractéristiques du patient, à la maladie chronique et aux spécificités actuelles de sa prise en charge médicale et de soins, souvent dans un contexte de pluridisciplinarité impliquant médecins, pharmaciens et paramédicaux. L'offre d'éducation concerne aussi les proches du patient dans la mesure où souvent ils participent aux soins [71], [73].

Une stratégie de mise en œuvre de l'ETP doit être définie par les différentes structures impliquées. Les programmes devront privilégier les patients défavorisés, les plus éloignés des soins. L'ETP devrait être proposée à tous les patients dont la maladie a été dépistée récemment comme première approche. Une seconde consiste à définir les pathologies chroniques prioritaires comme le diabète, les maladies respiratoires et cardiovasculaires.

D'un autre côté, les pathologies rares et moins fréquentes sont toutes aussi importantes par les implications socio-économiques qu'elles engendrent dans une société. Les exemples de la maladie de Crohn, la sclérodémie, la mucoviscidose, la LMC et d'autres pathologies sont à prendre en considération [75], [84].

1.5.4. Structures impliquées

L'intention éducative est présente dans les actes de soins, néanmoins, elle reste insuffisante. Des temps d'ETP et des durées plus ou moins longues sont devenues nécessaires pour aider le patient à développer des compétences. Des lieux d'ETP spécifiques sont à organiser, tandis que les soignants doivent être préparés à proposer cette éducation. L'ETP conduit donc à des transformations des pratiques, des organisations et des soins à l'hôpital ou en ville [85].

Les programmes d'ETP, devront privilégier l'approche transversale incluant tous les professionnels de santé. Le soignant, quel qu'il soit, ne doit pas rester isolé dans sa pratique éducative et doit pouvoir s'intégrer dans une prise en charge impliquant différents acteurs de soins. En effet il apparaît de plus en plus évident que la prise en charge optimale d'un patient chronique requiert l'intervention d'une équipe associant les différentes structures. L'ETP devrait donc être interdisciplinaire et interprofessionnelle [73], [86].

Les structures impliquées vont différer selon que l'ETP se fasse à l'hôpital ou en ville.

1.5.4.1. A L'hôpital

Il y a un plateau technique qui rassemble des professionnels médicaux et paramédicaux ce qui rend possible des activités d'éducation du patient, notamment des programmes éducatifs durant son séjour [87]. Le programme devra être inclus dans les projets stratégiques de l'établissement. Il doit être structuré et coordonné en incluant comme priorité la prise en charge des maladies chroniques. Une équipe transversale doit être créée afin de coordonner l'action des services, former les professionnels, apporter de l'aide méthodologique et faire le lien avec les structures ambulatoires et les médecins traitants pour décloisonner les secteurs hospitaliers et ambulatoires [75].

1.5.4.2. En ville

L'offre de l'ETP doit être centrée sur les patients atteints de maladies chroniques dans des lieux pas trop loin du domicile du patient [75] comme chez :

i. Le médecin généraliste

Il représente la première ligne de soin et joue un rôle primordial dans l'assurance d'une prise en charge de qualité. L'intégration de l'ETP dans la pratique quotidienne du médecin généraliste reste encore peu développée et peut présenter plusieurs formes:

- La formation initiale et continue du médecin généraliste doit être conçue sur ses activités de soin et ses activités d'éducation. En générale, le médecin n'opère pas de distinction formelle entre les deux.
- Le médecin généraliste doit prescrire l'ETP et déléguer cette activité à d'autres professionnels. Le médecin se décharge en fait de cette activité d'éducation.
- Il doit aussi initier, coordonner et orienter le patient vers une prestation éducative spécifique, puis assurer le bilan et le suivi
- Il doit aménager des consultations entièrement ou partiellement dédiées à l'ETP [70].

ii. Les médecins libéraux hors généralistes

Leur implication est souvent difficile à obtenir et à maintenir du fait d'une inclusion non systématique, du manque de temps ou de motivation, de la méconnaissance de l'ETP, d'une crainte de l'intrusion dans sa relation avec le patient ou d'un problème de rémunération [87]. Pourtant, ils ont un rôle central dans l'orientation du patient vers les programmes d'ETP, ceci implique que les médecins soient régulièrement informés de l'offre existante. En outre, leur participation à la conception et à l'animation des programmes d'ETP doit être encouragée [75].

iii. L'officine

Dans le contexte de l'ETP en officine, le pharmacien apporte son savoir, son savoir-faire et son savoir-être aux patients. Il s'agit de s'associer au patient pour l'aider à mieux gérer sa santé en reconnaissant toutes ses ressources personnelles et en respectant son fonctionnement particulier et ses croyances, sans jugement [88]. Le pharmacien d'officine est appelé, au minimum, à informer son patient de la possibilité qu'il a de bénéficier d'une ETP et à la lui proposer. Dans ce cas, le pharmacien sert de relais pour orienter le patient dans le système de soins. L'officinal peut aussi prétendre à un rôle plus important dans l'ETP en s'engageant totalement dans des programmes multi professionnels d'ETP. Pour cela, le pharmacien doit d'abord, comprendre que pour le patient, participer activement à la prise en charge de sa pathologie nécessite un temps d'apprentissage qui requiert du temps puis décider de l'accompagner dans cet apprentissage. Le pharmacien s'efforcera aussi de quitter sa position d'expert du médicament face à un patient considéré comme ignorant, pour adopter une relation de partenariat "d'égal à égal" avec lui. Il doit aussi développer sa capacité d'écoute et améliorer sa communication interpersonnelle. Ainsi pourront être obtenues : une amélioration de l'état de santé du patient, une amélioration de l'observance et une autonomisation du patient favorable à sa santé [87].

iv. Associations de patients

Elles constituent le prolongement en d'autres lieux du pouvoir médical et prennent une part de plus en plus importante dans le système de santé. Elles assurent le rôle de soutien psychologique qui demeure essentiel et apportent aux patients ainsi qu'à leur famille une aide non négligeable en termes de réponses sociale et financière. Il est donc logique que les associations accordent une attention particulière à l'éducation du patient [89]. Ces structures participent alors à une offre d'ensemble inscrite dans la durée [81].

v. L'industrie pharmaceutique

Elle peut prendre part aux programmes d'ETP mais peut également soulever des interrogations éthiques, stratégiques et opérationnelles [81]. L'industrie pharmaceutique participe notamment au financement des formations, de l'impression des documents pédagogiques ou encore des associations ou des prestataires de service, dès lors que les professionnels de santé et les associations élaborent et mettent en œuvre ces programmes.

Pour améliorer la coordination ville-hôpital, un dossier pourrait être fourni au patient à l'issue d'un programme d'ETP, comportant le diagnostic éducatif, le contenu du programme et l'évaluation finale. Une coordination régionale de l'ETP pourrait aussi être envisagée [75].

1.5.5. Formation à l'ETP

Une bonne partie des soignants font de l'information à la pathologie plus que de l'ETP. En générale, ni les médecins, ni les pharmaciens n'abordent cette thématique au cours de leurs études ce qui est préjudiciable au développement de l'ETP [75]. Il faut rappeler clairement qu'informer n'est pas échanger et que simplement informer ne permet pas de réaliser une démarche d'ETP réelle. Il est donc question d'appropriation du savoir par le patient plus que sa simple transmission. La confusion entre ces deux notions peut être en raison d'un manque de formation, d'un manque de moyen et d'un manque de formalisation du projet éducatif. L'ETP doit donc faire appel à des professionnels formés à cette démarche et à la pathologie [86].

Selon les recommandations de l'OMS, une formation continue devra inclure tous les professionnels concevant, animant ou coordonnant les programmes d'ETP [75]. Une autre formation plus spécialisée doit être prévue pour les professionnels assurant la formation des autres professionnels [90]. Elle doit aussi se faire dans la durée et être adaptée au cadre de la pratique habituelle. Elle ne doit donc pas être exclusivement théorique [86].

Pour une ETP efficace, le soignant doit être capable de maîtriser les attitudes suivantes:

- Etre empathique: le soignant doit être attentif aux émotions et à l'anxiété du patient.

- Etre réceptif : le soignant doit être calme et capable d'identifier la demande du patient et de s'informer sur l'historique de sa maladie.
- Etre compréhensif: aux connaissances préalables du patient et à son niveau de compréhension [85].

1.5.6. Le programme d'ETP

Le programme d'ETP est centré sur le patient plutôt que sur le soignant qui éduque, cette logique est difficile pour le soignant dans la mesure où il doit croire ce que le patient lui dit, dans ses potentialités à mobiliser des compétences favorables pour sa santé [91].

L'éducation thérapeutique est indissociablement liée à une activité formative, organisée et structurée. Cette notion se retrouve dans le rapport de l'OMS de 1998 et dans les recommandations d'autorités sanitaires [92].

Plusieurs programmes prédéfinis ont été utilisés pour la prise en charge de certaines pathologies. L'exemple du CHU de Nancy [77] où un programme d'ETP a utilisé les modèles MOTHIV (Modèle de counseling appliqué à l'Observance Thérapeutique aux traitements de l'Infection VIH) [89] et IPCEM dans la prise en charge des patients atteints de VIH [93].

En règle générale un programme d'ETP est structuré comme suit:

1.5.6.1. Diagnostic éducatif

Il permet de reconnaître les besoins des patients, de déterminer les objectifs d'apprentissage et d'apprécier les ressources du patient ainsi que les éventuels obstacles [71]. Il est au mieux la collaboration d'une équipe multi professionnelle lorsque cela est possible (diététicien, kinésithérapeute, infirmier, pharmacien, médecin,...) [86]. Il vise à cerner les axes suivants:

- L'itinéraire thérapeutique du patient.
- Ses savoirs en santé : la logique explicative de sa maladie et de son traitement.
- Ses compétences et ses pratiques en santé.
- Evaluation des potentialités du patient: son capital santé, le stade de la maladie, ses motivations, ses projections et ses traits de personnalité.
- Ses potentialités d'apprentissage: son niveau d'instruction (le soignant peut avoir à s'adapter à un illettrisme), le contexte linguistique et culturel [71].

Un diagnostic éducatif le plus complet possible est essentiel lors de la phase initiale de la prise en charge du patient, il ne peut se réaliser par téléphone ou internet. Cet entretien est important dans la mesure où le patient devient acteur en situation d'expression et de réflexion

à propos de sa vie quotidienne. Ceci lui permettra de prendre conscience de sa coopération avec le soignant et peut faciliter l'émergence de sa propre demande d'acquisition de compétences [86].

Ce diagnostic permet au soignant de voir ce que le patient comprend. Le but est d'élaborer un projet d'ETP personnalisé et adapté à chaque patient [71]. Cette étape est souvent réalisée à l'aide d'un questionnaire ce qui permet de la distinguer de l'étape d'éducation proprement dite, c'est un guide d'entretien qui facilite le recueil d'informations [74].

Le diagnostic éducatif doit rester applicable à tous les acteurs impliqués dans l'ETP afin de permettre l'adaptation des messages délivrés au cours des séances d'ETP. Comme tout élément du dossier médical, il est soumis à une stricte confidentialité [86].

Les étapes d'un diagnostic éducatif sont :

La dimension bioclinique (qu'est-ce qu'il a ?) : Elle approche parfois la dimension du savoir du patient en analysant son traitement actuel, l'évolution de sa maladie et son histoire médicale. Dans ce cas sont investiguées l'expérience du patient dans l'adaptation de son traitement dans sa vie quotidienne, la perception qu'il a de sa maladie et sa position (réticence, satisfaction) face à un changement de traitement par exemple.

À cette occasion, on cherche aussi à faire remémorer par le patient comment il a vécu l'annonce du diagnostic médical, le souvenir d'évènements qui ont marqué le patient au cours de sa prise en charge et son itinéraire thérapeutique. Il s'agit également de savoir si le patient pondère d'autres priorités de santé et de répertorier certains handicaps (visuels, auditifs ou moteurs) qui peuvent entraver certains apprentissages.

La dimension socioprofessionnelle (Qu'est-ce qu'il fait ?) : En s'intéressant à la profession du patient, à ses loisirs, à son environnement familial, son réseau amical et à sa vie de tous les jours. Cela permet d'appréhender les compétences sociales du patient qui est conduit à réfléchir à sa position par rapport à son entourage. Ainsi, il peut être discuté avec le patient des stratégies adaptatives qu'il peut mettre en œuvre pour concilier sa maladie et son traitement.

Dans cette dimension, on cherche à comprendre comment le patient explique sa maladie, quelles en sont les causes (représentations cognitives), quelles sont les connaissances qu'il possède et quels types de logique sous-tendent son raisonnement le conduisant à prendre des décisions. Il est possible par exemple, de demander au patient de raconter le déroulement d'un incident, comment il l'a résolu et s'il pense qu'il aurait pu faire autrement.

C'est un bilan portant sur l'ensemble des savoirs et des habiletés du patient. À cette occasion, on s'intéresse également au style d'apprentissage du patient et à sa biographie pédagogique pour comprendre les préjugés favorables ou défavorables aux principes d'une ETP.

Dimension psychoaffective (Qui est-il ?) : identifie les caractéristiques psychologiques du patient, et comment elles interviennent dans son comportement. A travers l'observation du patient et de son attitude face à sa maladie (déni, résignation, surcompensation, passivité, croyances, attribution causale), le soignant pourra orienter l'apprentissage du patient et son approche pédagogique. Il est également important d'explorer, la capacité de résilience du patient, sa motivation à apprendre pour mieux connaître sa maladie et sa perception de son efficacité vis-à-vis de la situation à gérer.

Ses projets ? La recherche du projet du patient s'oriente dans deux directions :

La première consiste à interroger le patient sur les activités, par exemple professionnelles ou de loisir, qu'il a maintenues ou supprimées. En fonction des réponses, cela peut indiquer soit les compétences du patient à anticiper immédiatement les aménagements à envisager dans sa vie quotidienne, soit une éventuelle évolution vers une résignation peu favorable au changement.

La seconde direction, à plus long terme, renseigne sur la capacité du patient à se projeter dans l'avenir en considérant la réalité de sa maladie. Il semblerait que la médiation de ces deux temps du projet faciliterait chez le patient l'appropriation de son traitement, et les changements nécessaires pour sa santé [94].

1.5.6.2. Objectifs / compétences à acquérir

Les objectifs formulés doivent être réalisables dans la pratique courante et adaptés aux conditions actuelles de pratique de soin: d'un côté ils doivent assurer le lien entre les exigences thérapeutiques et l'application d'un projet (adaptation d'un traitement, technique d'auto-surveillance,...) et d'un autre être adapté aux potentialités du patient à apprendre [86].

Les enjeux de santé se situent essentiellement sur le long terme et en cette durée le patient met en place des changements de comportement. Sur le plan pédagogique il est donc préférable de progresser objectif après objectif que de vouloir travailler de front de nombreux objectifs de changement [71].

i. Acquisition de connaissances

Le soignant transmet au patient des connaissances suffisantes et nécessaires pour un objectif :

- Savoir repérer et expliquer la survenue de symptômes (œdèmes, prise de poids, essoufflements, prurit, anorexie, vertiges,...),
- Savoir repérer les effets indésirables des médicaments,
- Connaître les traitements contre indiqués ou les examens médicaux à risque [71].

ii. Compétences d'auto-soins

Il s'agit d'apprendre un geste de soin, le soignant montre au patient puis lui fait faire ce geste qui est souvent à répéter et devra se l'approprier à domicile. Il concerne les aspects suivants :

- réalisation d'un geste d'auto-surveillance, d'auto mesure (TA, poids)
- Réaliser des gestes techniques et de soins [71].

iii. Compétences d'adaptation, de raisonnements et de décisions

C'est la mise en pratique des acquis en connaissances et en auto-soins :

- Mise en œuvre de modification de son mode de vie (diététique, activité physique)
- Savoir quoi faire en cas d'oubli de médicament ou de dose ratée [71].
- Application d'une conduite à tenir face à un signe d'alerte ou une crise
- Adaptation de sa thérapeutique à un contexte de vie : voyage, sport, grossesse... [95].

iv. Compétences psycho sociales

C'est acquérir un savoir être et un savoir-faire pour mieux vivre avec sa maladie. C'est aussi un travail à faire par le patient pour faire face à l'impact social de la maladie [96].

Ces compétences permettent au patient de :

- maintenir son degré de socialisation, éviter l'isolement social,
- Savoir expliquer sa maladie aux autres référant médicaux,
- Savoir parler de sa maladie et de ses contraintes à ses proches tout en défendant une bonne image de soi,
- Poursuivre sa croissance et son développement personnel [71].

En aucune façon il ne peut être reproché au patient de ne pas avoir voulu ou pu développer les compétences thérapeutiques et que l'apparition de complications est une conséquence de ne pas avoir mis en œuvre les compétences attendues [97].

1.5.6.3. Séances d'ETP

Ce sont les entretiens du patient avec le soignant où il reçoit les informations appropriées sur sa maladie et sa thérapeutique. Le soignant à ce stade-là, accompagne le patient dans la

construction de ses compétences dans le temps et le volet social de l'accès aux soins [98]. La démarche d'ETP est une activité pratiquée en face à face entre le patient et l'intervenant [72].

Suite à l'annonce du diagnostic ou à une toute période de vie une première séance d'ETP est à initier. Une deuxième séance d'ETP peut être préconisée lorsqu'une complication apparaît ou s'aggrave, ce qui arrive lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas suffisamment atteints [95]. Celle-ci est envisagée lorsque le patient s'engage dans un projet qui nécessite des aménagements avec changement d'activité professionnelle ou un projet de maternité [71].

Si l'évaluation de l'ETP initiale permet de savoir que les objectifs ont été atteints, une ETP de renforcement peut être mise en place. Elle est une forme d'ETP continue qui consolide les compétences du patient et les actualise. Il est possible de fixer avec le patient de nouvelles compétences à développer en lien avec l'évolution de la maladie et de ses traitements [95].

Les séances d'ETP peuvent aussi être proposées en groupes de patients ayant les mêmes besoins et les mêmes centres d'intérêt [81] en animant des ateliers interactifs et en organisant des temps d'expressions et des groupes de paroles [98]. Elles sont particulièrement propices au partage d'expériences, à la confrontation des points de vue enrichissants et à la stimulation de l'apprentissage. Il s'avère également qu'il est plus facile pour les patients de modifier leurs opinions et leurs comportements lorsqu'ils participent à un petit groupe, plutôt qu'en appliquant isolés. L'ETP en groupe permet aussi un gain de temps par rapport aux séances individuelles, le travail de groupe permet aux soignants d'éviter de répéter plusieurs fois le même message mais leurs posent néanmoins des difficultés à animer le groupe, à faire participer chacun des membres et à en exploiter les ressources. L'ETP en groupe implique une plus grande organisation et des contraintes aussi bien pour le formateur que pour le soignant [81], [86].

Les séances individuelles offrent une relation privilégiée avec le patient ce qui permet d'aborder les problèmes particuliers et le vécu du patient. Ces séances permettent aussi de respecter le rythme du patient et de cerner ses besoins spécifiques. Néanmoins, ces séances exigent du temps et peuvent comporter un risque d'emprise du soignant sur le patient ou d'incompatibilité avec un patient "difficile". Aussi l'absence de dynamique de groupe et le manque de confrontations des patients ainsi qu'une lassitude de l'éducateur due à la répétition peuvent s'installer [81].

Les séances individuelles et collectives doivent être complémentaires et leur répartition peut varier d'un programme à un autre. L'important est de s'adapter au patient et aux ressources locales [86].

En général les séances d'ETP sont structurées de la manière suivante:

- Énoncer l'objectif avec le patient et discuter des obstacles prévisibles
- Préciser le déroulement de la séquence et lui faire suggérer des manières de procéder.
- Solliciter le patient sur ses connaissances autour de l'objectif à traiter.
- Apporter de nouvelles informations.
- Faire réagir le patient vis-à-vis de ce qu'il sait de ces nouvelles informations.
- Proposer d'utiliser les connaissances du patient ou d'essayer les nouvelles connaissances dans des situations concrètes et pratiques de la vie quotidienne.
- Proposer au patient de se projeter dans sa vie quotidienne pour les changements et les aménagements qu'il entrevoit déjà [71].

Le fait que les programmes d'ETP soient structurés ne signifie pas que les patients soient embrigadés dans une sorte de scolarité obligatoire [88], ils pourraient même être initiés à l'auto-apprentissage. En effet l'atteinte des objectifs ne requiert pas nécessairement la présence de l'éducateur en tous points d'apprentissage. Ceci peut se faire en dehors de la structure de soin et constituer un moyen d'éducation continue. Ceci doit être guidé par le soignant en apportant au patient des documents qui devront être explicités au préalable. La promotion des méthodes d'auto apprentissage a pour but de rendre le patient plus autonome [81].

1.5.6.4. Outils

La sélection des contenus et des modalités pédagogiques doivent être adaptés aux besoins éducatifs en tenant compte des attentes et des préférences de la personne. L'élaboration d'outils dépend aussi de la disponibilité des ressources locales [95].

Il est important d'utiliser des techniques éducatives disponibles : contrat pédagogique, supports oraux ou écrits, visuels d'image, jeux, outils informatiques, sites internet, aide-mémoire [73]. En effet, certains patients pourraient se sentir démunis sans recours à une documentation à laquelle ils pourront se référer en cas de doute [81]. Ces guides pourraient aussi apprendre aux patients les qualificatifs nécessaires à la description précise des symptômes [74].

Malgré la présence importante des différents médias comme la télévision, la radio ou bien internet, l'utilisation d'outils d'ETP écrits a un plus grand impact sur les patients et les

soignants renforçant leur communication verbale. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) recommande l'utilisation de matériel pédagogique facilement compréhensible par les patients. En effet, le niveau de compréhension des malades est souvent surestimé lors de la création de ces outils écrits sur papier ou sur sites web.

Pour cela, les développeurs devraient moduler le contenu en fonction des capacités de lecture des patients et de leurs notions sur la maladie et le traitement. Aussi l'utilisation de plus d'un seul matériel pédagogique écrit augmenterait leur efficacité et donneraient de meilleurs résultats [83]. Ces documents pédagogiques permettent de:

- Sensibiliser le patient et l'inciter à rechercher de nouvelles informations et à se poser des questions.
- L'informer et l'aider à la compréhension.
- Faciliter au patient le recueil de données et la mémorisation d'évènements indésirables. Ainsi, lorsque ces documents sont d'utilisation pratique dans la vie quotidienne, nous inciterons le patient à discuter sur les incidents ou les actions réalisées.
- Permettre de se retrouver et de se reconnaître dans les contextes proposés et ainsi l'aider à anticiper les situations, à résoudre des incidents et à prendre des choix [71].

Parmi les supports écrits qui pourraient être utilisés, des livrets ou des dépliants résumant les différents points que le patient devrait connaître sur sa maladie et son traitement. En 2005, le CHU de MONTPELLIER a conçu le document : "Mieux connaître son asthme au quotidien" qui résume en quelques lignes quelques illustrations le mécanisme simplement expliqué de la pathologie et du traitement [99].

Pour les patients diabétiques, le laboratoire Lilly a conçu un carnet d'auto-surveillance qui englobe des conseils sur les examens à faire pour éviter les complications dues au diabète, des conseils sur le suivi glycémique, un tableau de suivi des doses d'insuline ainsi qu'un tableau de suivi mensuelle du poids, de la tension artérielle et de l'Hb1C [100].

L'utilisation d'internet comme outil d'éducation reste discutable. En effet, l'explosion des ressources de santé disponibles en ligne rend difficile la standardisation de l'information. Aussi, la qualité des sites est très hétérogène, posant le problème de fiabilité de ces supports.

Cependant, l'utilisation des sites internet de qualité semble pouvoir apporter un bénéfice dans le cadre de l'ETP. Ces résultats sont confirmés par une revue de Cochrane Database qui quantifie positivement l'effet sur les connaissances et les symptômes des « Interactive Health Communication Applications ». Il est ainsi vraisemblable que l'utilisation d'internet, si elle ne

peut remplacer la démarche éducative habituelle, puisse améliorer l'efficacité de cette dernière de fait de sa même nature : contenus multimédias et interactifs modulable au rythme propre à chaque patient et variété des approches proposées, en particulier cognitivo-comportementale.

La qualité de sites dépend de divers facteurs comme l'implication des professionnels de santé, les motivations commerciales sous-jacentes ou l'influence de groupes de pressions. Les deux principales limites concernent d'une part, l'absence de caractère consensuel des informations délivrées dans la mesure où elles sont le plus souvent issues d'un travail d'une seule équipe ; d'autre part la compréhension de ces informations par un public non médical qui a rarement été testé [101].

Il s'avère donc nécessaire que les professionnels de santé collaborent avec des patients et des groupes d'utilisateurs, pour créer des sites de qualité, conformes aux attentes des patients. Aussi, la création de labels pourrait faciliter l'identification de sites de qualité élaborés par les professionnels de santé, cela permettra également à ces derniers le développement d'une véritable « prescription de sites internet » s'inscrivant dans le cadre d'une démarche informative et éducative [102].

L'association LMC France a élaboré des vidéos interactives pédagogiques pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique sur la gestion des effets indésirables et l'observance au traitement ainsi que des fiches à télécharger en ligne sur les différents traitements de la LMC et des conseils sur la vie pratique (voyage, observance, vaccination). Tous ces outils à destination du patient ont été créés et élaborés par le conseil scientifique de LMC France qui est constitué d'hématologues, de responsables de laboratoires, de médecins généralistes, de pharmaciens spécialistes en ETP [103], [104], [105], [106].

1.5.11. Evaluation de l'ETP

Visé à améliorer le programme d'ETP depuis sa conception et son organisation jusqu'à sa réalisation et l'évaluation elle-même. Elle doit permettre des réajustements ou des réorientations des activités d'ETP mises en œuvre [76] et donc de prendre des décisions sur le plan thérapeutique, éducationnel, organisationnel, stratégique ou politique. Elle peut être assimilée à un acte thérapeutique dans la mesure où le patient participe à analyser des résultats et aux décisions thérapeutiques et éducatives [71].

L'évaluation doit être proposée au minimum à la fin de chaque offre d'ETP ou à tout moment de la prise en charge si le soignant le juge nécessaire. Le patient ne doit pas sentir que par

cette étape on lui porte un jugement externe mais qu'il participe par un dialogue structuré à faire le point et lui permettre de valoriser ses compétences [76].

Le processus, en générale, est de collecter des informations fiables et valides et de les comparer à des éléments de référence [71]. Pour cela, la méthodologie de collecte d'information la plus avantageuse est celle qualifiée de sommative, appelée aussi normative, et qui consiste à mesurer une somme de connaissances et de savoirs acquis par le patient. Les moyens les plus utilisés sont les questions fermées préétablies (comme les questions à choix multiples), le soignant confronte ensuite les résultats du patient à une grille de réponses. Cette méthodologie a l'avantage d'être standardisée et facile à réaliser, elle permet aussi d'avoir des chiffres et des résultats exploitables en statistiques.

Des enquêtes quantitatives et qualitatives sont utilisées auprès des patients et des soignants [74]. L'évaluation est à appliquer sur le plan clinique, biologique, pédagogique, psychosociale et économique. Ajuster le processus éducatifs en conséquence [73]. L'évaluation peut aussi porter sur un ensemble de transformations attendues ou non [71].

1.5.11.1. Evaluation biologique

C'est la preuve objective du changement au niveau biologique et clinique de l'ETP : taux d'hémoglobine, index de masse corporelle, pression artérielle, taux de lipides, nombre d'hospitalisations [71].

1.5.11.2. Evaluation pédagogique

Permet de s'assurer que le patient a acquis des connaissances, des potentialités et des compétences: compréhension des phénomènes et des mécanismes, acquisition d'un vocabulaire médicale, manipulation d'appareils de mesure et de traitement [71].

1.5.11.3. Modification psychosociale

Mesure les modifications de certains aspects de la vie du patient, ainsi les changements dans les croyances, la maîtrise de certaines émotions, l'amélioration de la qualité de vie sont évalués. La réduction de l'absentéisme l'amélioration de la vie sociale, le changement dans certains comportements (nutrition, exercice physique, arrêt de tabac) peuvent être considérés comme des paramètres à prendre en compte dans l'évaluation de l'impact de l'ETP sur le plan comportementale. Plusieurs échelles prédéfinies peuvent être utilisées dans ce contexte, citons comme exemple la SF-36 et l'échelle de Duke.

SF-36 : est une échelle multidimensionnelle qui évalue l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge et du traitement. Elle peut être administrée en auto- ou hétéro-questionnaire et ne requiert que 5 à 10 minutes. Ses 36 items évaluent 8 dimensions : activité physique, limitations dues à l'état physique (rôle physique), douleurs physique, santé perçue, vitalité, vie et relation avec les autres, limitations dues à l'état physique (rôle émotionnelle), santé psychique [107]. Un score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) et un score moyen mental (MCS = Mental Composite Score) peuvent être calculés selon un algorithme établi. En dehors de l'évaluation quantitative par score moyen, on peut utiliser la SF-36, en comparant (recherche de corrélations) les scores des différents domaines de la SF-36 sur une population étudiée, avec ceux de la population normale [108].

Profil de santé de Duke (**Annexe 1**) : L'échelle de santé de Duke permet d'évaluer la santé ressentie et déclarée par les individus à partir des dix-sept items du questionnaire.

En combinant ces paramètres entre eux, plusieurs domaines peuvent être explorés.

La santé physique, la santé mentale et la santé sociale sont les trois principales dimensions étudiées qui, associées entre elles, produisent le score de santé générale.

S'ajoutent à cela des indices pour évaluer l'anxiété, la dépression, l'estime de soi, la douleur, l'incapacité, ainsi que la santé perçue.

Chaque item est coté de 0 à 2 sur une échelle ordinale à trois modalités et chaque dimension est la somme des items qui la composent. Les scores calculés sont normalisés de 0 à 100, 100 étant le score optimal de qualité de vie, sauf pour les scores d'anxiété, de dépression, de douleur et d'incapacité où le rapport est inversé (un score élevé correspond alors à une situation dégradée) [109]. Sa présentation et son contenu en font un instrument convivial. Ses propriétés de mesure s'avèrent satisfaisantes. Son acceptabilité est vérifiée dans un échantillon de la population générale [110].

1.5.11.4. Evaluation de l'observance

L'adhérence au traitement devrait aussi être monitoire surtout concernant les malades cancéreux dont l'espérance de vie pourrait significativement être augmentée par des traitements efficaces comme l'Imatinib. L'éducateur pourrait mesurer l'impact de l'ETP sur l'observance par des méthodes secondaires directes (dosage sanguin, si disponible) ou indirectes (comptage des pilules, intervention d'un tiers, surveillance électronique) [80].

Score de Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K : créé en 2001, initialement pour évaluer l'observance dans l'hypertension artérielle en milieu spécialisé, il a été validé en consultation en médecine générale. L'utilisation de ce questionnaire a été élargie à tout traitement

chronique. Il comporte six questions binaires oui/non permettant d'évaluer l'observance médicamenteuse au cours d'une consultation médicale [111].

Il y a aussi, le questionnaire de Morisky qui a été utilisé dans plusieurs maladies chroniques dont l'hypertension, le VIH et le diabète. Il comporte quatre ou huit items. Ce dernier étant plus utilisé peut donner une des 3 situations suivantes : un score plus petit que 6 signifie une adhésion faible ; un score plus grand ou égal à 6 et plus petit que 8 signifie une adhésion moyenne et un score égal à 8 signifie une adhésion élevée [112].

1.5.11.5. Auto-évaluation

La haute autorité de santé (HAS) préconise une évaluation annuelle [113] et quadriennale [114] des programmes d'ETP. La première est à appliquer, comme son nom l'indique, annuellement ; elle met en évidence les points forts du programme d'ETP et les améliorations à y apporter pour ajuster son contenu et renforcer la qualité des pratiques. La deuxième est une suite logique des évaluations annuelles, elle permet de dresser le bilan de 3 années de fonctionnement et de mise en œuvre du programme d'ETP, elle permet de s'engager sur des actions d'amélioration, de changement et de prendre une décision pour l'avenir du programme [115].

1.5.12. Problèmes pouvant être dus à l'application du programme d'ETP

Les problèmes liés à l'ETP doivent être reconnus et travaillés sinon ils peuvent être un obstacle au développement de l'ETP.

Les soignants lors de leur mise en œuvre de l'ETP ont fait part de tensions qui résultent du décalage perçu chez les soignants entre la réalité des pratiques d'ETP et les représentations qu'il en a [116].

Ces tensions peuvent être divisées en 3 natures :

1.5.12.1. Tensions dialogiques

- **Tensions personnelles :** lorsque l'objectif du soignant d'amélioration de la qualité de vie du patient entraîne un conflit avec leurs finalités de santé physique
- **Tensions interpersonnelles :**
 - Celles liées à des discordances d'objectifs entre professionnels.

- Celles liées à des priorités professionnelles différentes au sein de l'équipe : le manque d'intérêt et de reconnaissances de l'ETP par des collègues ou peut être à l'origine [116].

1.5.12.2. Tensions cognitives

- **Tensions personnelles** : qui pourraient résulter d'une confusion sur le rôle de chacun. Le sentiment de transgresser son propre rôle ou d'empiéter sur le territoire du psychologue
- **Tensions interpersonnelles** : résultent de la conception différentes sur la légitimité des intervenants en ET. La réticence ou le désaccord par rapport à la participation des « non soignants » comme les représentants d'associations de patients [116].

1.5.12.3. Tensions d'impuissance d'action

Elles sont associées à un sentiment d'impuissance dans la mesure où il y'a une incapacité à transformer les pratiques pour les accorder à son idéal « désiré » de l'ETP. Le manque de temps et de moyens peut aussi être un frein indéniable à la mise en place des programmes d'ETP. Cette tension peut être perçue sur plusieurs niveaux :

- Dans des situations de souffrance du patient, les soignants peuvent être débordés émotionnellement sans pouvoir apporter des solutions.
- Des difficultés de négocier avec les patients des objectifs éducatifs et les ajuster en tenant compte des impératifs du traitement et du programme d'ETP.
- Les interventions peuvent cibler le plus souvent les connaissances [116].

1.5.13. ETP en cancérologie

L'ETP a été initiée pour les maladies chroniques (diabète, asthme) où la participation des patients était essentielle, mais elle s'est cantonnée dans ce champ d'action alors qu'elle a été diffusée dans d'autres disciplines, notamment en cancérologie, aux ETAT UNIS, dans les années 1980. Jusque-là, le cancer n'était pas considéré comme maladie chronique et l'éducation des patients est restée limitée, mais l'évolution de la prise en charge en cancérologie qui a surtout porté sur le développement de l'accompagnement psychologique avec des prises en charges personnalisées a poussé à avoir recours à l'ETP [74].

Les répercussions de la maladie cancéreuse sur la qualité de vie sont importantes: la souffrance psychique, la fatigue, les effets indésirables des thérapeutiques et la confortation avec la maladie mettent en jeu les capacités d'adaptation du patient [86].

L'adhésion aux traitements en cancérologie est supposée être meilleure, en raison de la compréhension des risques perçus de ne pas prendre les médicaments prescrits. Mais les taux d'observance pour ces thérapies sur le long terme ne dépassent pas les 40 à 50% ce qui est loin d'être suffisant [79].

Les expériences majoritairement anglo-saxonnes permettent de penser que des programmes d'éducation thérapeutique en cancérologie peuvent, comme dans d'autres maladies chroniques, optimiser l'effet des thérapeutiques [74].

1.5.14. Impact de l'ETP

- Baisse des coûts médico-économiques [76].
- Diminution des admissions aux urgences et du nombre d'hospitalisation [82].
- Amélioration du statut biologique des patients [117].
- Baisse significative a été retrouvée pour la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non-fatal et l'AVC à 3 ans de suivi [76].
- Amélioration significative de la qualité de vie [117] et le respect des mesures hygiéno-diététiques [96]. Une plus grande proportion de patients suivait les recommandations d'activité physique, du régime méditerranéen, l'arrêt du tabagisme et la gestion de stress [76] après des séances d'ETP.
- amélioration du niveau d'observance et d'adhérence au traitement [117], [82].
- Une Amélioration de l'auto-surveillance glycémique régulière a été notée chez les patients éduqués [96].
- Amélioration des connaissances des patients concernant la maladie, le traitement, son utilisation [82] et la prévention [117].
- Programmes d'ETP pourraient éventuellement remplacer les programmes de réadaptation quand il est difficile de les mettre en place (région sans centre spécialisé, difficulté d'agenda pour les gens qui travaillent [76].
- Amélioration de la relation soignant- soigné ce qui permet la réduction de l'inertie clinique [73].
- Modification des valeurs du rôle du soignant, le patient devient un partenaire compétent, expert de sa maladie [71].

CHAPITRE

2

**MATERIELS ET
METHODE**

PROBLEMATIQUE

Avant l'année 2004, date d'enregistrement des ITK en Algérie, les patients atteints de LMC décédaient en très peu d'années. Après cette date, l'avènement de ces thérapies ciblées a fait passer cette pathologie au statut de pathologie chronique, dans la plupart des cas.

Par conséquent, un manque d'information sur la pathologie et surtout sur la thérapeutique pourraient pousser les patients à ne pas être observant dans leur traitement et donc de se retrouver dans des phases accélérées de la maladie entraînant une mort certaine.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Notre étude s'inscrivait dans une démarche d'amélioration de cette prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints de LMC en phase chronique suivi dans le service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen.

Cette étude a deux objectifs

Objectif primaire : Création d'outils de suivi et d'information sur la pathologie et la thérapeutique de ces patients

Objectif secondaire : Evaluation de notre intervention auprès de ces patients quant à leurs compréhensions et les précautions à prendre vis-à-vis de leur traitement.

2.1. Matériel

Différents moyens humains et matériels ont participé à notre étude :

2.1.1. Humains

Les patients qui ont fait l'objet de notre étude étaient des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique de la maladie.

2.1.2. Matériels

- Dossiers médicaux : Pour le recueil de l'ensemble des informations nécessaires à notre étude.

- Documents pédagogiques rédigés par des étudiants en pharmacie de 5^{ème} AHU Pharmacie clinique - Pôle pharmacie CHU Grenoble (**Annexe 2**) : elles nous ont servi de modèle pour la rédaction du premier questionnaire.

- Fiches de médicaments de chimiothérapie orale rédigées par l'Omédit de Haute-Normandie validées par le réseau Onco-Normand : Nous nous sommes inspirées de celle-ci pour la création des fiches médicaments.

- Les questionnaires de Girerd et de Duke: Ces outils validés permettent de connaître l'adhésion au traitement et le comportement des patients en obtenant des scores :

- Le score de Girerd : créé et validé par Girerd [118], il permet d'évaluer l'observance thérapeutique à travers un questionnaire. Selon le score obtenu, l'observance peut alors être bonne, mauvaise ou ayant un minime problème.

QUESTIONS	OUI	NON
Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?		
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?		
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		
Si aucun OUI : Bonne observance, Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance, Si 3 OUI ou plus : Mauvaise observance		

Figure 14 : Score de Girerd pour l'évaluation de l'observance thérapeutique

- Le score de Duke [109] : permet d'évaluer la qualité de vie liée à la santé, l'état psychologique du patient et son comportement vis-à-vis de sa maladie ainsi qu'avec son entourage :

Vous diriez	Oui, c'est tout à fait mon cas	C'est à peu près mon cas	Non, ce n'est pas mon cas
1. Je me trouve bien comme je suis			
2. Je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre			
3. Au fond, je suis bien portant			
4. Je me décourage trop facilement			
5. J'ai du mal à me concentrer			
6. Je suis content de ma vie de famille			
7. Je suis à l'aise avec les autres			

Figure 15 : L'échelle de Duke pour l'évaluation de l'estime de soi

Les réponses sont notées 0, 1 ou 2 selon leur qualité croissante en termes de santé (certaines questions sont formulées de façon négative, le codage tient compte de cette inversion) :

Le score de santé perçue : s'obtient en multipliant par 50 les points obtenus à la question 3

Le score d'estime de soi : s'obtient en multipliant par 10 la somme des points obtenus aux questions 1, 2, 4, 6 et 7.

- Le matériel d'impression au niveau de la DAMP du CHU Tlemcen : le bureau d'impression et la salle de reprographie du CHU Tlemcen ont accepté de nous imprimer 8 types de documents.
- Le matériel d'impression à titre externe : pour l'impression des livrets de suivi des patients
- Le matériel de plastification : nécessaire pour la plastification des fiches de médicaments.
- Un ordinateur
- Le logiciel Power point
- Le logiciel Excel
- Le logiciel IBM SPSS

2.2. METHODE

Notre étude s'est déroulée en plusieurs étapes effectuées au niveau des différentes unités du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen (hospitalisation, consultations et hospitalisation de jour) et ce en collaboration avec le personnel médical et paramédical (médecins, secrétaires et le personnel de la pharmacie).

2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude mono-centrique prospective interventionnelle, Avant/après sans groupe témoin, nichée dans une étude descriptive longitudinale, étalée sur 6 mois, du 15 novembre 2015 au 15 Mai 2016.

2.2.2. Recrutement

Critères d'inclusion

Tous les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique de la maladie, traités par les inhibiteurs de tyrosine kinase au niveau sein du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen.

Critères d'exclusion

Ont été exclus, tous les patients qui sont :

- En phase accélérée et blastique de la maladie LMC
- Atteints d'autres hémopathies malignes
- Perdus de vue

2.2.3. Déroulement de l'étude

Après avoir organisé les conditions de réception des patients et après la collecte d'informations dans les dossiers médicaux des patients, le déroulement de notre étude s'est fait selon la chronologie suivante :

- Une séance de diagnostic éducatif sur l'état des connaissances du patient vis-à-vis de la maladie et essentiellement sur la thérapeutique. Aussi, pour repérer les besoins en termes de communications pour ces patients et leurs soignants. Une première évaluation de l'observance thérapeutique est également réalisée.
- Une séance d'évaluation des connaissances et d'éducation thérapeutique après avoir créée des outils adaptés aux patients du service.
- Une séance d'évaluation des connaissances acquises lors de la séance précédente ainsi qu'une évaluation du profil psychologique du patient.
- Une séance de remise des documents créés pour les patients ainsi qu'une évaluation de nos interventions et l'appréciation des patients vis-à-vis de notre démarche.
- La durée moyenne de chaque séance était de 30 minutes environ.

2.2.3.1. Collecte des données

Les dossiers correspondants à ces patients ont été soigneusement étudiés afin de connaître l'historique médical de chacun ainsi que quelques informations personnelles.

Une fiche de synthèse a été ensuite élaborée pour chaque patient. Elle résume les circonstances de la découverte, la nature des maladies sous-jacentes et le type d'effets indésirables auquel il est sujet. Elle permet aussi de savoir si le patient respecte ses rendez-vous et ses contrôles médicaux.

A l'aide des ordonnances enregistrées au niveau de la pharmacie du service d'hématologie clinique et grâce aux informations délivrées par les médecins, nous avons établi la liste des patients répondant aux critères d'inclusion.

2.2.3.2. Lieu

Les patients ont été reçus, après leur rendez-vous chez leur médecin référent, dans un petit bureau que nous avons spécialement aménagé à cet effet au niveau de la pharmacie du service d'hématologie clinique.

Avant d'aborder le questionnaire, nous avons expliqué au patient le programme et le but de notre étude.

2.2.3.3. Education thérapeutique

i. Séance 1 : Diagnostic éducatif

Afin de connaître le profil clinique, intellectuel et psychologique de chaque patient et en vue d'avoir un aperçu sur son hygiène de vie ainsi que son comportement vis-à-vis de sa maladie et de son traitement, un premier questionnaire a été élaboré. Il servira de base de réflexion sur le type d'outils à élaborer pour un meilleur suivi de ces patients sur le plan thérapeutique.

Ainsi, ce questionnaire (**Annexe 3 et 4**) comporte plusieurs volets:

- **Informations générales sur le patient** : ce premier volet permet de faire une première connaissance avec le patient et de définir son âge, sa profession, sa ville de résidence ainsi que son traitement contre la leucémie myéloïde chronique.

- **Patients et mode de vie** : cette partie permet de connaître les habitudes du patient et ses loisirs. Par exemple s'il est fumeur, s'il suit un régime ou s'il utilise de la phytothérapie.

- **Historique médicochirurgical** : déjà défini grâce aux études des dossiers, il est complété par :

- L'établissement d'une liste plus exhaustive sur les médicaments consommés en plus de leurs ITK.
- La précision de la nature des effets indésirables dus au traitement prescrit pour les maladies sous-jacentes.
- La présence ou l'absence d'automédication, sa fréquence et la nature des médicaments consommés.

- **Gestion de la maladie** : cette partie permet de savoir si le patient est capable de gérer sa maladie et sa thérapie seul ou si au contraire il dépend de son entourage pour ça.

- **Motivations** : Elle évalue la volonté des patients à se soigner notamment leur implication à respecter les dates de visites et à suivre les conseils du médecin. Cette partie nous permettra de cerner les projets de ces patients ainsi que leur capacité à coopérer, les facteurs inhibant et facilitant leur apprentissage et une vision générale sur leur relation avec leur maladie et leur traitement.

- **Evaluation primaire des connaissances** : cette partie a pour but de déterminer l'idée générale que se fait le patient sur sa maladie et sur son traitement, notamment la reconnaissance et la gestion des effets indésirables, la connaissance des contre-indications et les modalités de prise.

Les connaissances sur les risques d'interactions et des contre-indications avec les médicaments, la phytothérapie et l'alimentation ont été évaluées par cet item.

- **Une première évaluation de l'observance thérapeutique** : elle est réalisée avant de commencer les séances d'éducation thérapeutique afin de connaître le niveau d'observance initial de notre population.

A la fin de ce premier entretien, les patients recevaient leurs médicaments et étaient invités à participer aux séances d'éducation thérapeutique à chacun de leurs contrôles médicaux soit 1 à 2 fois par mois.

ii. Séance n°2

Elle porte essentiellement sur la maladie et le traitement :

La séance a débuté par une évaluation initiale des connaissances (avant de commencer les séances d'éducation thérapeutiques) grâce à un questionnaire que nous avons élaboré en se référant à la littérature et à la bibliographie.

Le tableau présenté ci-dessous se compose d'une première partie de questions basées sur 4 notions de la maladie et selon le nombre de notions cités le patient peut avoir un niveau qualifié de Nul à Très bon :

- Aucune notion citée : niveau nul
- Une seule notion citée : niveau faible
- Deux notions citées : niveau moyen
- Trois notions citées : niveau bon
- Quatre notions citées : niveau très bon

Pour les autres parties du questionnaire, le patient répond par « Oui » ou « Non »

	Avant	Après
Connaissance sur la maladie : <input checked="" type="checkbox"/> Cancer <input checked="" type="checkbox"/> Augmentation des globules blancs <input checked="" type="checkbox"/> Maladie pas grave <input checked="" type="checkbox"/> Protéine tyrosine kinase		
Mode d'action du médicament : Oui Non		
Gestion des effets indésirables des ITK: <input checked="" type="checkbox"/> Oui (consultation chez le médecin) <input checked="" type="checkbox"/> Non (Automédication ou autres...)		
Contre indications alimentaires (hygiène alimentaire): Oui Non		
Respect de la durée entre les prises : Oui Non		
Hygiène des mains (manipulation des comprimés): Oui Non		
Modalités de prise : Oui Non		

Figure 16 : Questionnaire d'évaluation des connaissances

Après l'évaluation, l'éducation thérapeutique a été réalisée en s'aidant d'images et de schémas explicatifs sous forme de diaporamas présentés sur ordinateur ou sous forme de fiches imprimées.

Nous avons pris en compte dans les explications le niveau de compréhension de chaque patient en abordant des termes adéquats et compréhensibles.

Au cours de cette séance d'éducation thérapeutique, nous avons encouragé le patient à être interactif en sollicitant sa mémoire visuelle et auditive en reformulant les informations normalement acquises et en lui laissant la possibilité de poser des questions.

A la fin de cette séance, la prescription de leur ITK était dispensée.

iii. Séance n°3

Cette séance commence par une évaluation des connaissances acquises : en utilisant le même questionnaire afin de voir l'évolution à moyen terme des connaissances acquises lors de la séance d'éducation thérapeutique.

Après cette évaluation, nous avons pris le temps de corriger les notions demeurant incorrectes après la séance d'éducation thérapeutique et de rappeler les informations qui ont pu être oubliées.

Une partie de cette séance a été réservée pour répondre aux interrogations des patients.

D'autre part, cette séance portait sur le volet psychologique du patient à travers une évaluation réalisée à l'aide de l'échelle de Duke. On cherche à vérifier si l'éducation thérapeutique a conduit le patient à une meilleure gestion de sa vie et de sa maladie.

L'échelle de Duke explore plusieurs dimensions de la qualité de vie : santé physique, mentale, sociale, générale, perçue, estime de soi, anxiété, dépression, douleurs et incapacités. Seules les 7 premières questions de l'échelle ont été abordées nous permettant de calculer le score de santé perçue et le score de l'estime de soi.

La séance s'est terminée comme les précédentes par la dispensation des ITK prescrit par le médecin.

iv. Séance n°4 : remise des documents élaborés avec explications et une dernière évaluation de l'observance thérapeutique.

Dans cette dernière séance chaque document est présenté au patient en lui expliquant son intérêt et la façon de l'utiliser.




Chaque patient reçoit une enveloppe contenant le livret, le dépliant médecin, le dépliant pharmacien, une fiche médicament plastifiée selon la spécialité (imatinib, dasatinib ou nilotinib), la fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient préalablement remplies avec les noms de tous les médicaments qu'il utilise en cochant les cases correspondantes aux recommandations de chacun d'entre eux.

L'observance thérapeutique est ensuite évaluée pour la dernière fois afin de la comparer à celle évaluée avant le début des séances d'éducation.

Enfin une évaluation de la satisfaction des patients est réalisée pour une auto-évaluation du programme à l'aide d'un questionnaire.

Ce questionnaire englobe l'avis des patients concernant les dates des séances, le lieu, l'horaire, la durée, les échanges avec l'équipe et l'avis général concernant le programme. Il permet aussi au patient de mentionner les points positifs, négatifs des consultations et des suggestions pour améliorer le programme.

Le patient peut répondre par Satisfait, Moyennement satisfait ou Non satisfait pour les questions 1, 2, 3, 4, 5 et 8 et par Oui, Moyennement ou Non pour les questions 6 et 7.

Que pensez-vous ?			
Du lieu de la séance			
De la date et horaire de la séance			
De la durée de la séance			
Des documents remis			
Des informations données par votre pharmacien d'éducation thérapeutique			
Cette consultation vous a-t-elle apporté de nouvelles informations ?			
Selon vous, ces recommandations sont-elles applicables dans votre vie quotidienne ?			
Que pensez-vous de la séance d'éducation thérapeutique globalement ?			
Donnez 2 points positifs par rapport à la séance :			
•			
•			
Donnez 2 points négatifs par rapport à la séance :			
•			
•			
Avez-vous d'autres attentes, suggestions ou remarques :			
.....			




 Satisfait ou Oui
 Moyennement satisfait ou moyennement
 Non satisfait ou Non

Figure 17 : Questionnaire d'évaluation de la satisfaction des patients

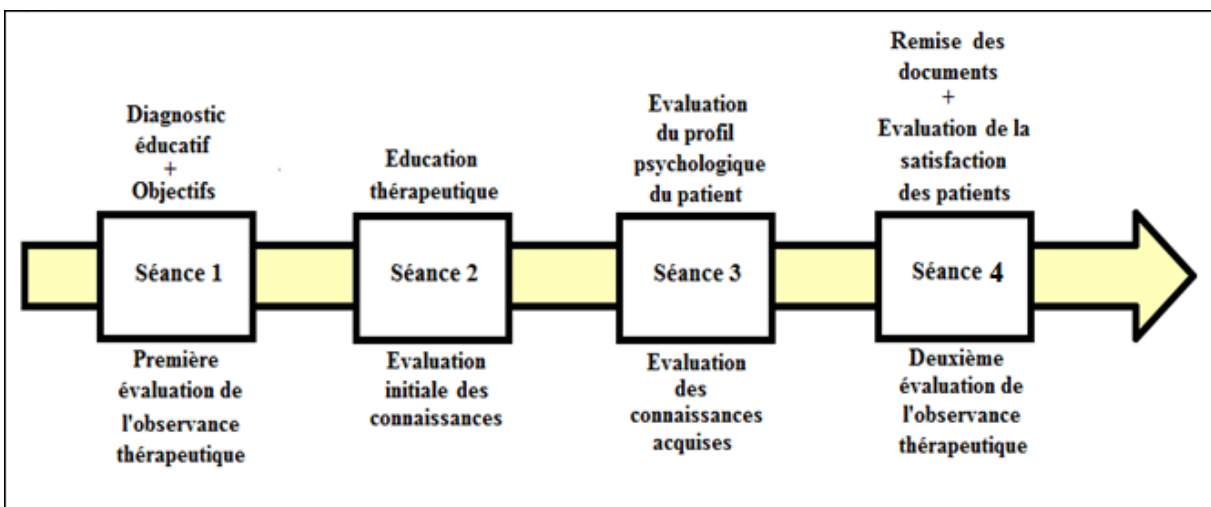


Figure 18 : Chronologie des séances d'éducation thérapeutique

CHAPITRE
3
RESULTATS

3.1. Etude descriptive

3.1.1. Etude épidémiologique

Nombre de patients recrutés

Le nombre de patients recrutés dans notre étude est de 38 patients.

Répartition selon l'âge

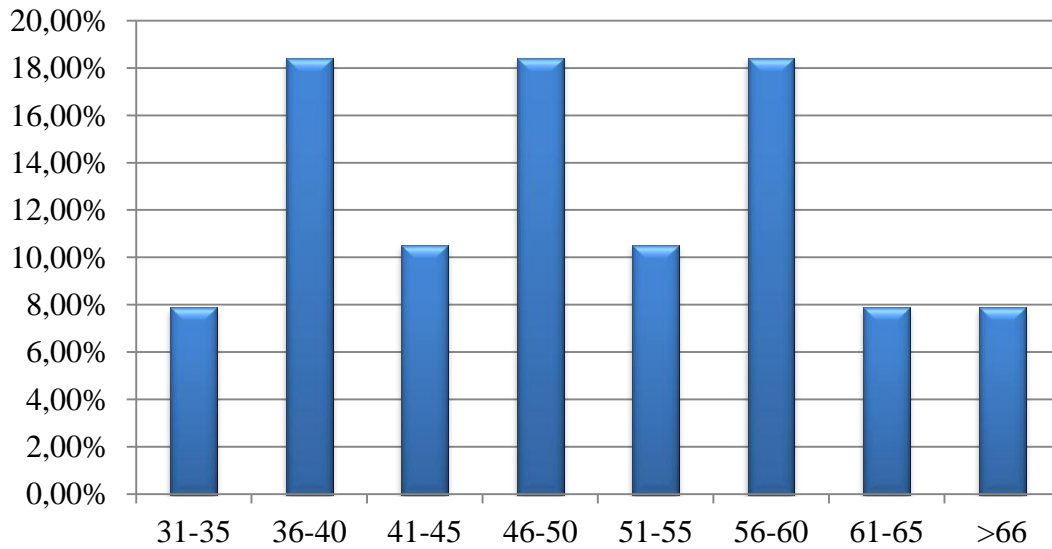


Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge

Les extrêmes d'âges des patients sont de 31 et 68 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans. L'âge médian est de 49 ans et 92% des patients ont moins de 66 ans.

Répartition selon le sexe

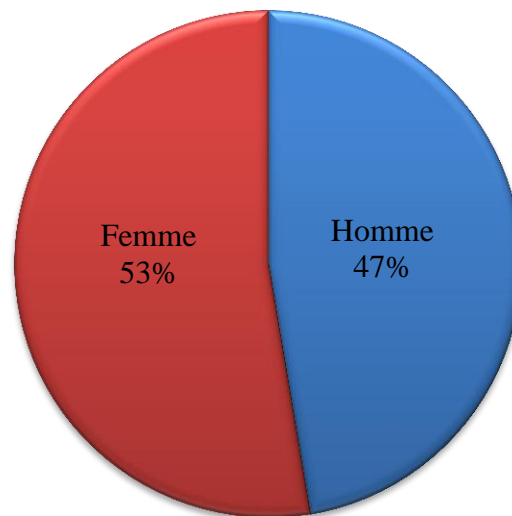


Figure 20 : Répartition des patients selon le sexe

Notre échantillon se compose de 17 hommes et de 21 femmes, le sexe ratio est de 0,81.

Répartition selon les Wilaya

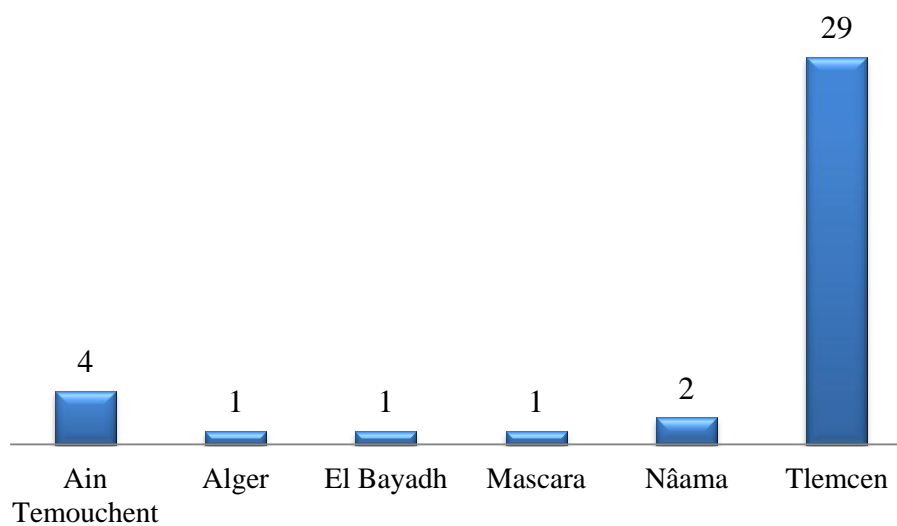


Figure 21 : Répartition des patients selon les Wilaya

Plus de 76% des patients des patients inclus dans notre étude étaient de la Wilaya de Tlemcen. 4 patients étaient de Ain Temouchent et 2 patients provenaient de Naama. Les autres villes ; Alger, El Bayadh et Mascara comptaient 1 seul patient.

Répartition selon les communes de Tlemcen

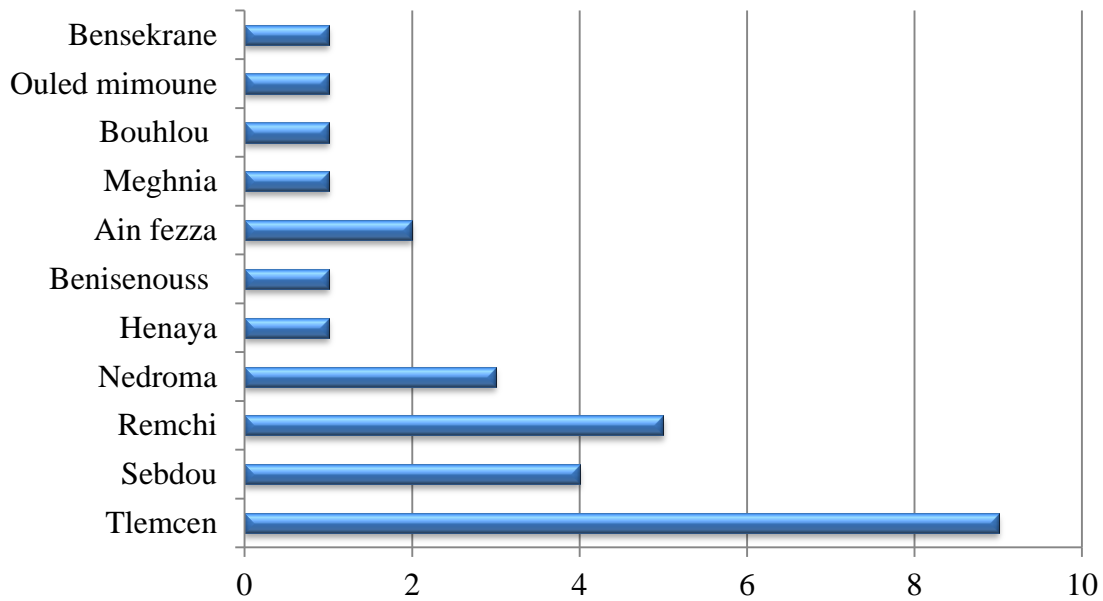


Figure 22 : Répartition des patients de la Wilaya de Tlemcen selon les communes

Les patients de la Wilaya de Tlemcen provenaient de plusieurs communes, en effet la commune de Tlemcen occupe la première place avec 9 patients suivie par la commune de Remchi avec 5 patients.

La commune de Sebdou compte 4 patients et celle de Nedroma 3 patients.

Les autres communes de la wilaya comptent 1 à 2 patients.

Répartition selon la profession

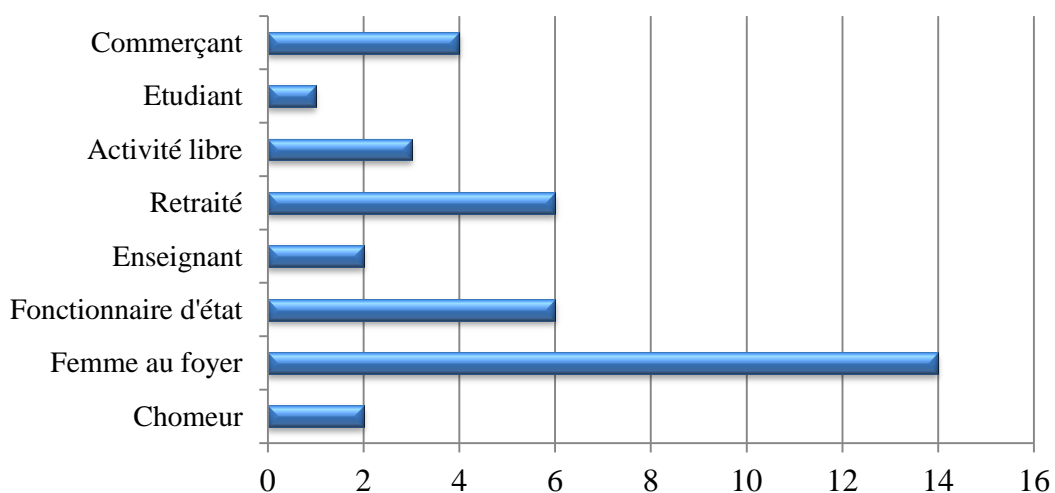


Figure 23 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle

37% des patients sont des femmes au foyer ce qui représente 66% des patients de sexe féminin. Les retraités et les fonctionnaires d'état représentent chacun 16% des patients.

3.1.2. Hygiène de vie

L'exposition au tabac

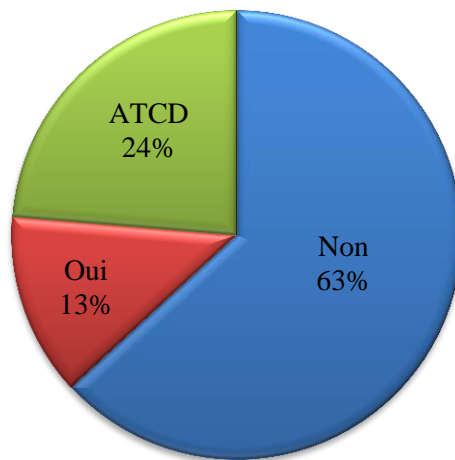


Figure 24 : Répartition des patients selon l'exposition au tabac

24 patients affirment être non-fumeurs soit 63% de l'échantillon, 5 patients sont fumeurs ou directement exposés au tabac (par tabagisme passif) et 9 patients ont des antécédents de moins de 10 ans.

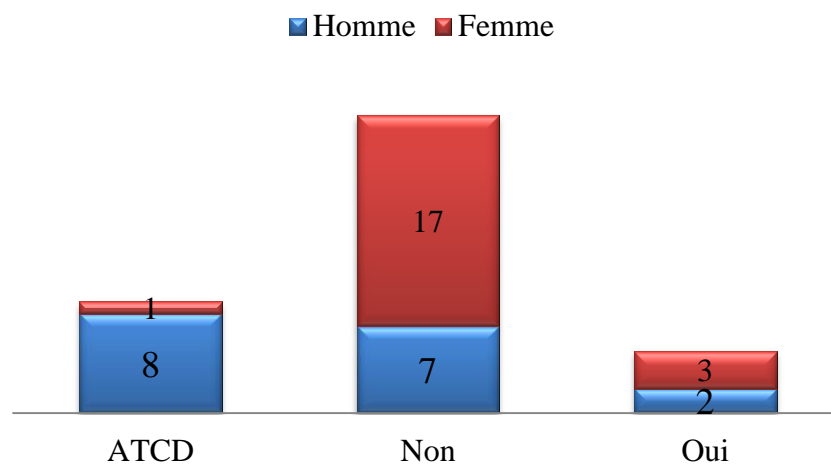


Figure 25 : Répartition des patients selon le sexe et l'exposition au tabac

Dans la population non fumeuse il existe 17 femmes et 7 hommes. En revanche parmi les patients exposés au tabac, 2 hommes affirment être fumeurs et 3 femmes disent être directement exposées au tabac.

Enfin 9 patients ont des antécédents d'exposition au tabac de moins de 10 ans, dont 1 femme et 1 homme.

Activité physique

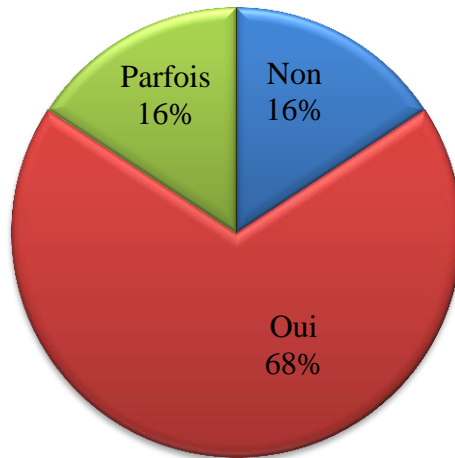


Figure 26 : Répartition des patients selon l'activité physique

Dans notre échantillon, 26 patients affirment pratiquer une activité physique régulière soit 68% de notre population contre 6 patients qui n'en pratiquent pas soit 16% de la population. 6 patients aussi disent avoir une activité physique irrégulière et représentent également 16% de la population.

Prise de suppléments vitaminiques

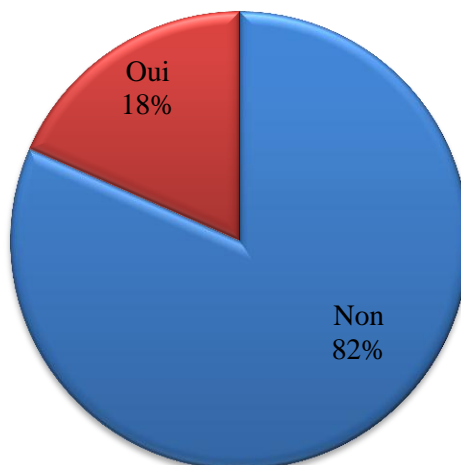


Figure 27 : Répartition des patients selon la prise de suppléments vitaminiques

7 patients seulement affirment prendre des suppléments vitaminiques ce qui correspond à 18% de l'échantillon contre 31 patients qui disent ne jamais en prendre ce qui correspond à 82% de l'échantillon.

Régime alimentaire

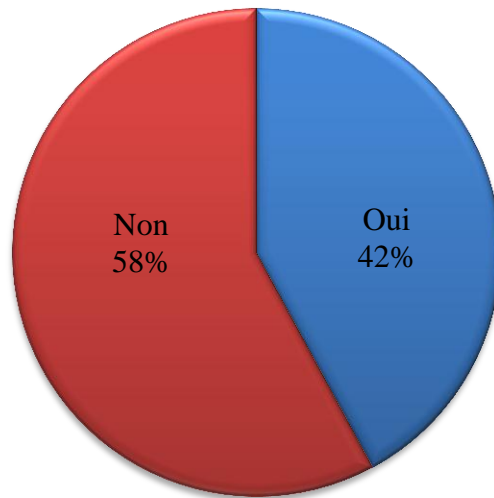


Figure 28 : Répartition des patients selon leur suivi d'un régime alimentaire

Dans notre population, 22 patients ne suivent pas un régime alimentaire, ce qui correspond à 58% de l'échantillon contre 16 patients qui affirment suivre un régime alimentaire régulier, ce qui correspond à 42% de l'échantillon.

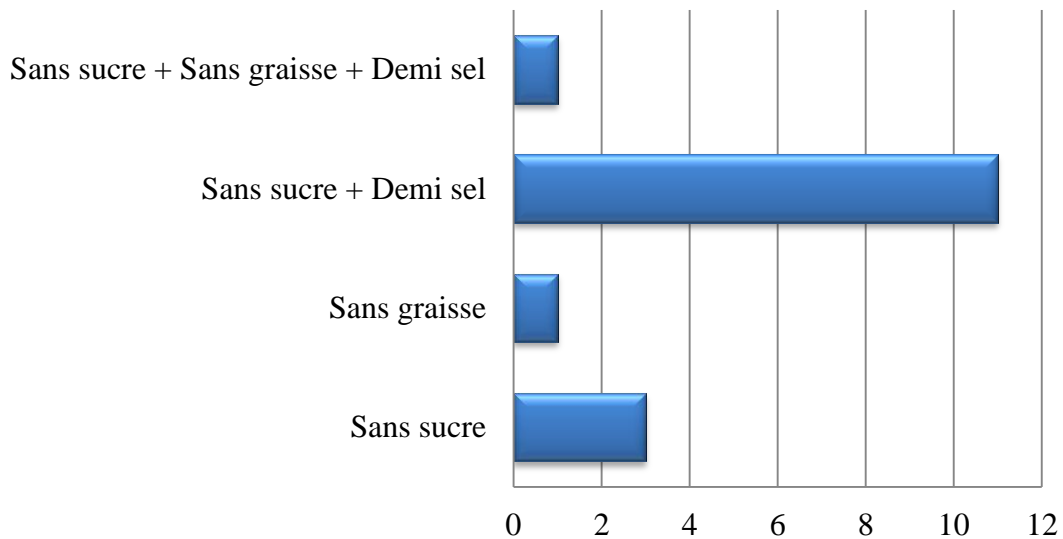


Figure 29 : Répartition des patients selon les types régimes alimentaires

29% des patients suivent un régime sans sucre et demi sel soit 11 patients.

3 patients préfèrent un régime sans sucre uniquement, 1 patient suit un régime sans graisse et 1 patient suit un régime sans sucre, sans graisse et demi sel.

Phytothérapie

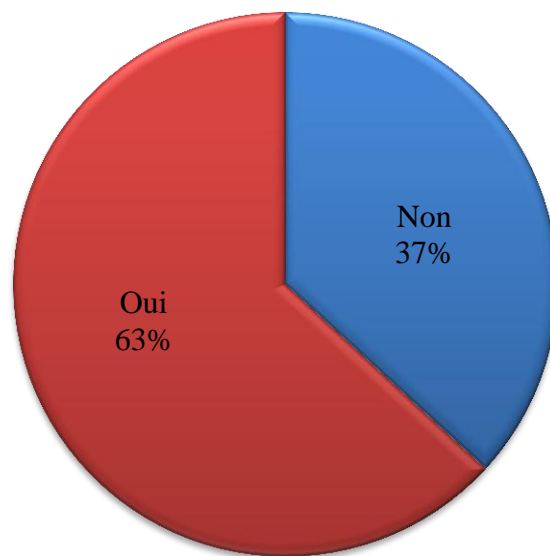


Figure 30 : Répartition des patients selon le recours à la phytothérapie.

63% de nos patients utilisent de la phytothérapie, ce qui correspond à 24 patients. 37% ne l'utilisent pas, ce qui correspond à 14 patients.

Plantes utilisées

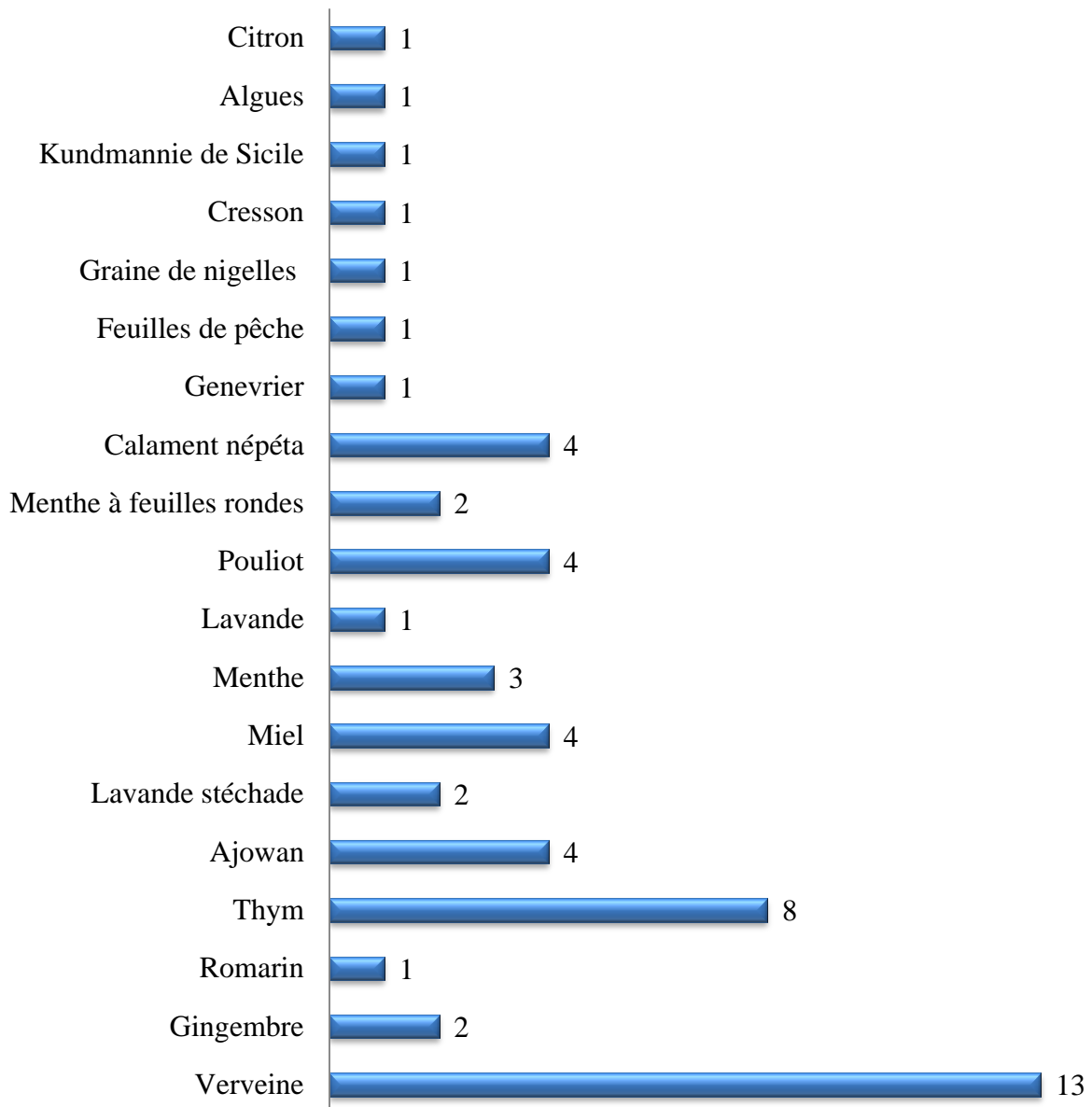


Figure 31 : Répartition des types de plantes utilisées.

19 plantes utilisées en phytothérapie ont été dénombrées lors de notre étude, la plupart était des plantes aromatiques de la famille des Lamiacées. La plante la plus consommée est la verveine avec 25% des utilisations suivie par le thym qui représente 15% des utilisations. L'Ajowan et le Pouliot représentent chacun 8% des utilisations.

D'autres plantes sont beaucoup moins utilisées comme le Romarin, la Lavande ou les feuilles de pêche.

Il est important de souligner qu'un seul patient peut prendre jusqu'à 10 plantes différentes.

3.1.3. Historique médicochirurgical

Antécédents pathologiques

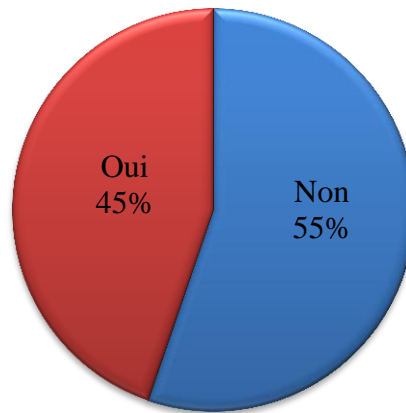


Figure 32: Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents pathologiques.

17 patients inclus dans l'étude avaient des antécédents pathologiques soit 45% de notre échantillon, contre 21 patients qui n'en avaient pas soit 55% de notre échantillon.

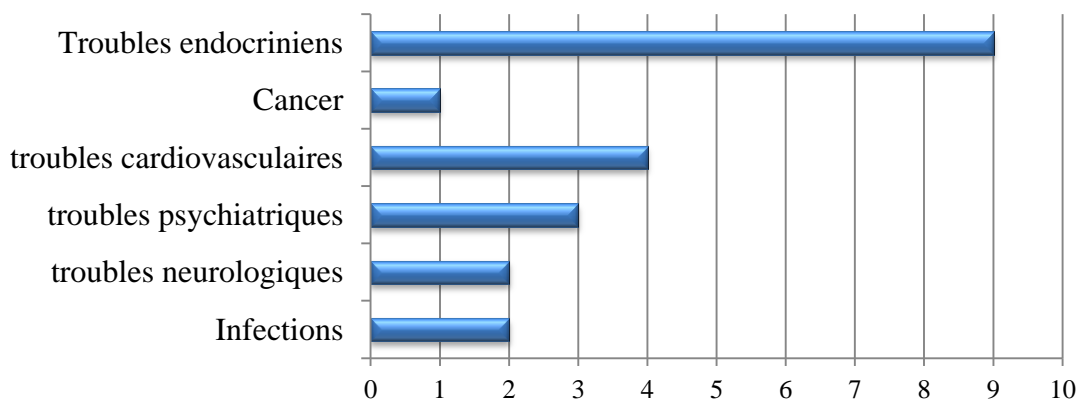


Figure 33 : Les différents antécédents pathologiques selon le nombre des patients.

9 patients présentent un antécédent pathologique sous forme de troubles endocriniens tels que le diabète ou l'hyperthyroïdie, ce qui correspond à 24% de l'échantillon total et 53% des patients ayant des antécédents pathologiques.

Les patients ayant des antécédents de type troubles cardiovasculaires représentent 10.5% de l'échantillon total et 23.5% des patients ayant des antécédents pathologiques.

Trois de nos patients présentaient des troubles psychiatriques.

Les autres antécédents cités ; cancer, infections et troubles neurologiques comptaient un à deux patients.

Antécédents chirurgicaux

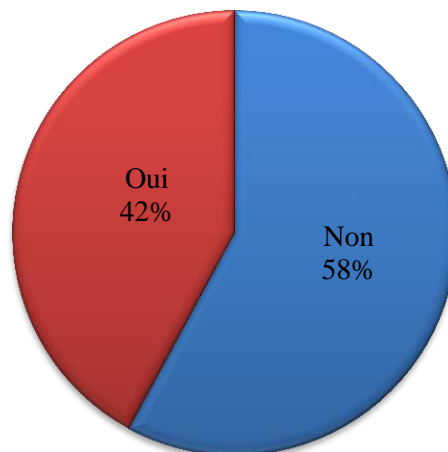


Figure 34 : Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents chirurgicaux

16 patients inclus dans notre étude présentent des antécédents chirurgicaux, ce qui correspond à 42% de notre échantillon, contre 22 patients qui n'en présentent pas, ce qui correspond à 58% de notre échantillon.

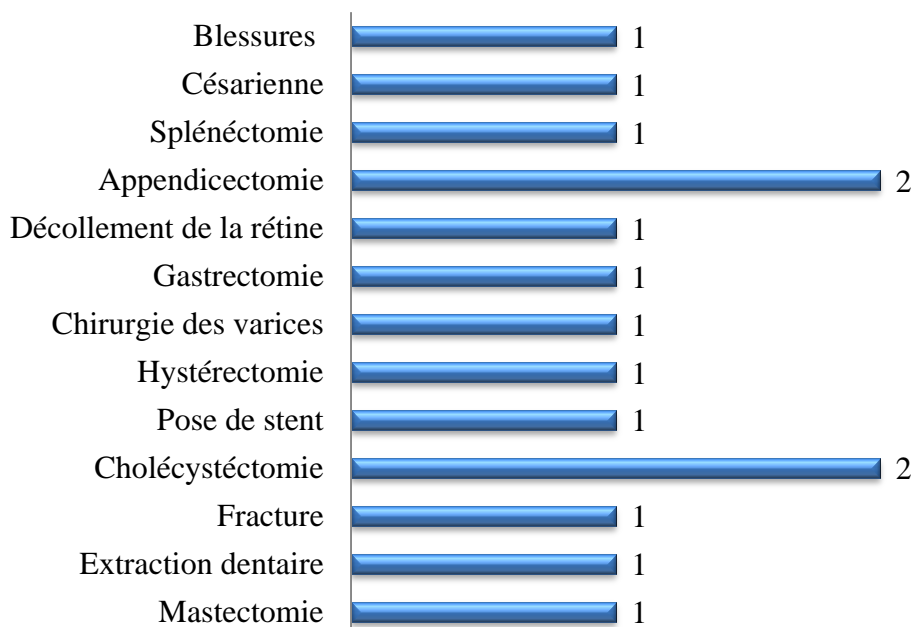


Figure 35 : Les types d'antécédents chirurgicaux selon le nombre des patients

Les patients présentent 13 types différents d'antécédents chirurgicaux, 2 patients étaient sujets à une appendicectomie et 2 patients ont subi une cholécystéctomie. Les autres types de chirurgie comptent chacun un seul patient.

Handicap identifié

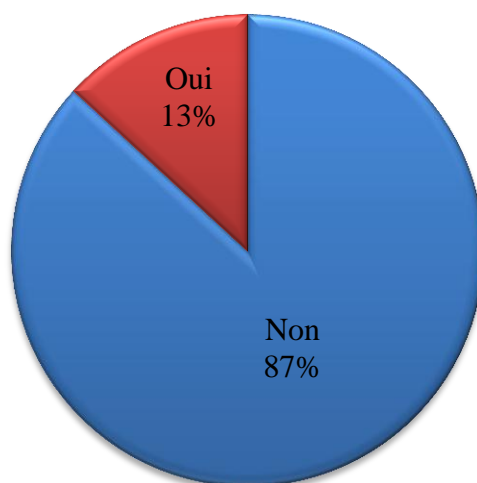


Figure 36 : répartition des patients selon la présence ou non d'un handicap

5 patients présentaient un handicap, 2 patients présentaient un handicap d'audition, un patient présentait un handicap de motricité et 4 patients présentaient un handicap de vue.

Il est important de souligner qu'un seul patient peut présenter 3 types d'handicap différents

Maladies associées

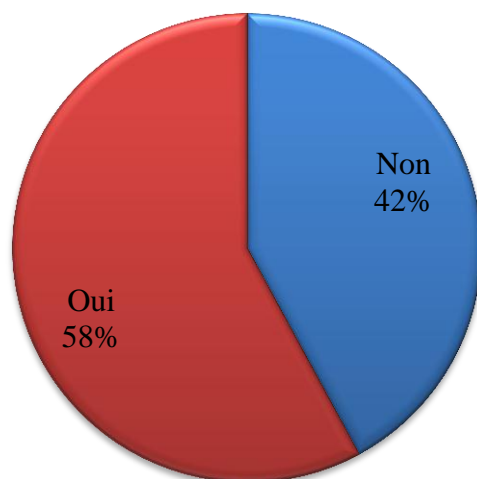


Figure 37 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'une maladie associée

16 patients de notre échantillon présentent une maladie associée, ce qui correspond à 58% de cet échantillon, contre 22 patients qui n'en présentent pas, ce qui correspond à 42% de l'échantillon.

Les différentes maladies associées

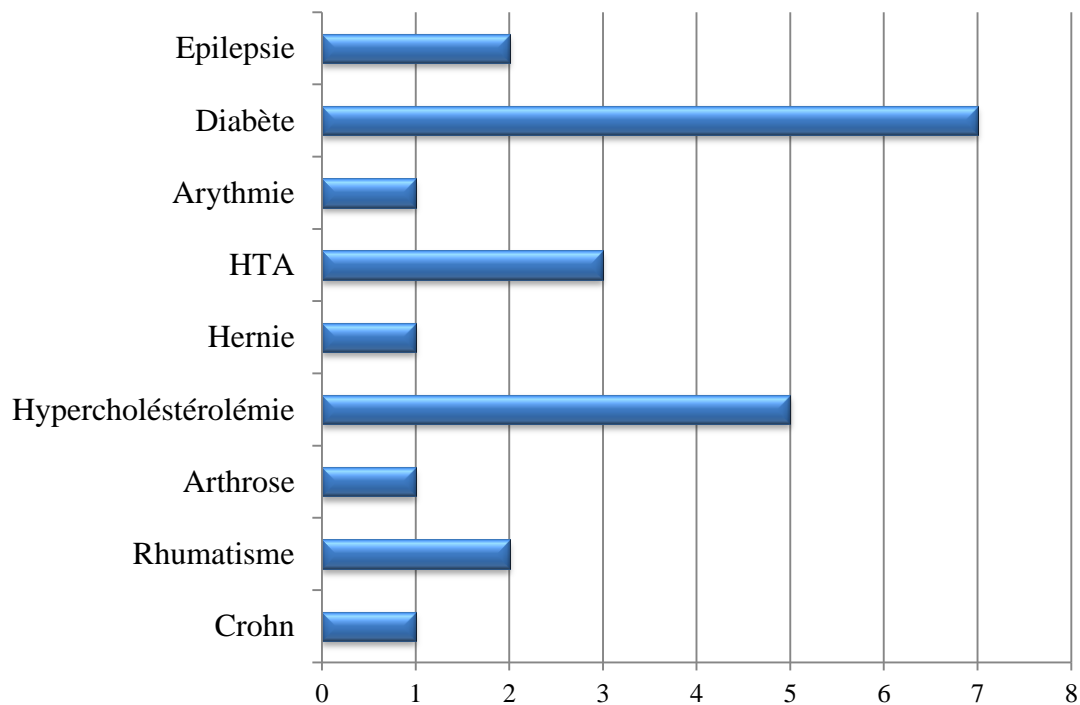


Figure 38 : Les différentes maladies associées selon le nombre des patients

Le diabète représente la maladie la plus fréquemment retrouvée chez nos patients, il compte à lui seul 7 patients, ce qui correspond à 18.5% de l'ensemble de l'échantillon et 44% des patients ayant des maladies associées.

L'hypercholestérolémie compte 5 patients soit 13% de l'échantillon total et 31% des patients ayant des maladies associées.

L'hypertension artérielle occupe la troisième place avec 3 patients.

Les autres maladies associées telles que l'épilepsie, l'arythmie ou la maladie de Crohn étaient présentées par 1 ou 2 patients

Traitement en cours

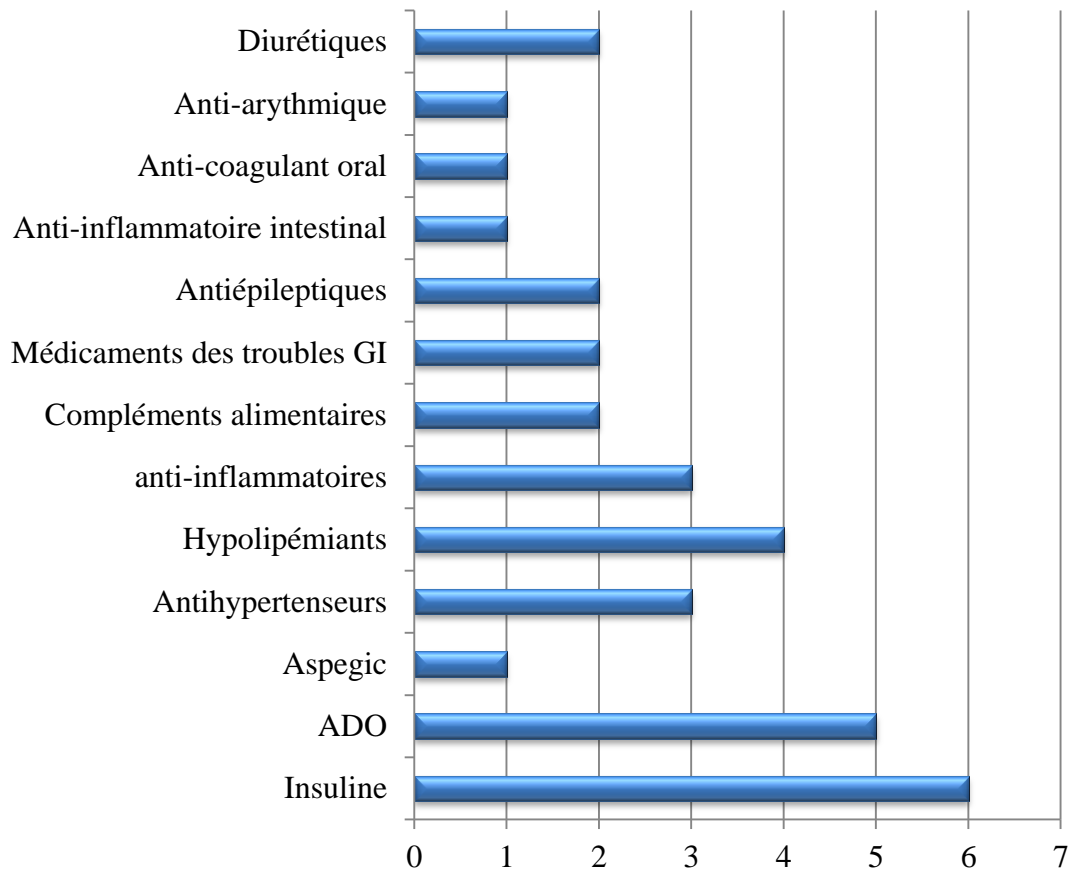


Figure 39 : Les différents types de traitement en cours selon le nombre des patients

Nous avons dénombré chez nos patients 12 classes médicamenteuses différentes :

L'insuline présente le médicament le plus utilisé par nos patients avec 6 patients sous insuline sur 7 patients diabétiques. Elle est associée ou non à la prise d'un ADO (anti diabétique oral), ces derniers comptent 5 patients sur 7 diabétiques.

Les hypolipémiants comptent 4 patients sur 5 ayant une hypercholestérolémie.

Les anti-inflammatoires sous forme de patch ou de comprimés ainsi que les antihypertenseurs comptent chacun 3 patients

2 patients hypertendus sur 3 utilisent une association d'un antihypertenseur classique avec un diurétique.

Les autres classes pharmacologiques étaient présentées par 1 à 2 patients

Notons qu'un seul patient peut prendre jusqu'à 7 types de classes médicamenteuses.

Interactions détectées

Tableau III : Les différentes interactions médicamenteuses détectées entre les ITK et les traitements des maladies associées

Type d'interaction	Nature de l'interaction	Nombre de patients concernés
Acénocoumarol + Imatinib	Inhibition du CYP 2C9 par l'Imatinib : augmentation de la concentration de l'anticoagulant.	1
Metformine + Imatinib	Inhibition du Hoct1 par la Metformine → diminution de l'exposition intracellulaire de l'imatinib.	3
Atorvastatine + Imatinib	Inhibition du CYP 3A4 par l'Imatinib → Augmentation de la concentration de l'atorvastatine Inhibition du Pgp par l'atorvastatine → Augmentation de la concentration de l'Imatinib.	3
Ibuprofène + Imatinib	Inhibition du CYP 2C9 par l'Imatinib → augmentation de la concentration de l'ibuprofène.	1

Nous avons détecté des interactions médicamenteuses suite à la prise des ITK avec un traitement de maladie chronique chez 8 patients. Ces interactions concernent 4 médicaments à savoir un anticoagulant oral (l'acénocoumarol), un ADO (la metformine), un hypolipémiant (l'atorvastatine) et l'anti-inflammatoire (l'ibuprofène).

Automédication

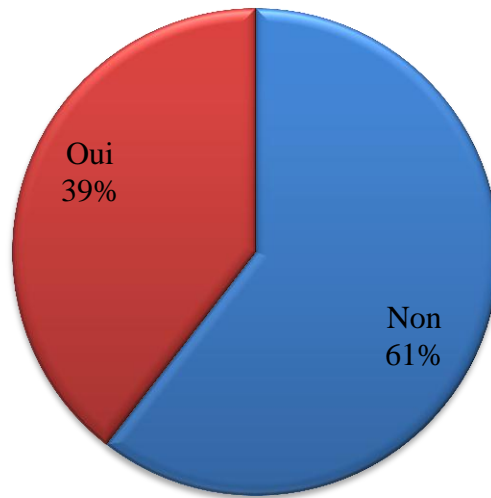


Figure 40 : Répartition des patients selon l'utilisation ou non de l'automédication

15 patients affirment avoir recours à l'automédication contre 23 patients qui déclarent ne pas l'utiliser.

Rythme de prise

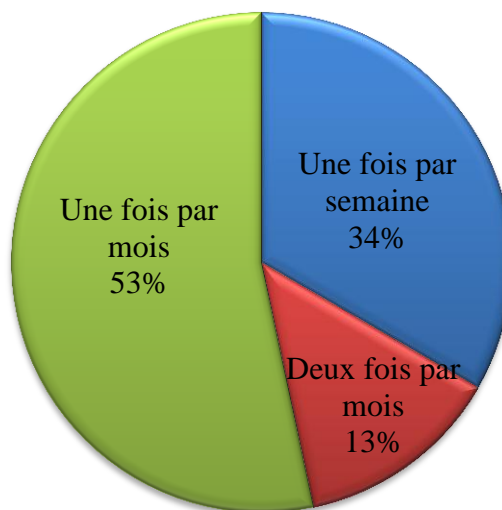


Figure 41 : Répartition des patients selon le rythme de l'automédication

8 patients ayant recours à l'automédication affirme l'utiliser à une fréquence d'une fois par mois, 2 patients affirment utiliser l'automédication à un rythme de deux fois par mois et 5 patients disent prendre des médicaments en automédication à une fréquence d'une fois par semaine.

Les médicaments d'automédication

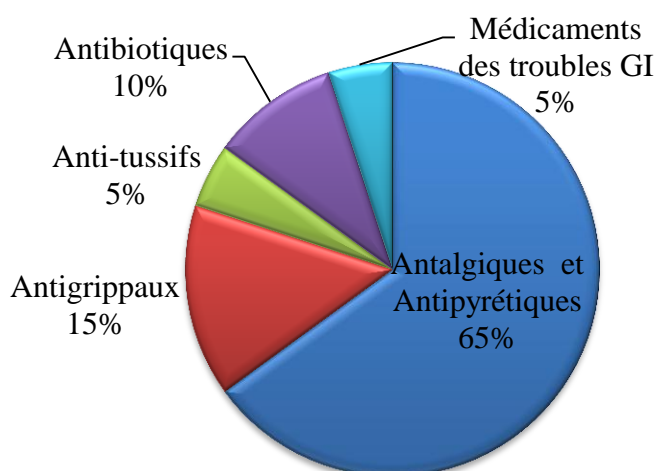


Figure 42 : Répartition des différentes classes médicamenteuses utilisées en automédication par les patients

Les antalgiques et les antipyrétiques occupent la première place des médicaments utilisés en automédication avec 49% des utilisations, en effet 5 patients affirment prendre du paracétamol et 1 patient prend du Tramadol. Ils sont suivis par les antigrippaux avec 15% des utilisations et les antibiotiques avec 10% des utilisations.

Les antitussifs et les médicaments des troubles gastro-intestinaux présentent chacun 5% des utilisations.

Notons qu'un patient peut prendre jusqu'à 3 classes médicamenteuses différentes en automédication.

Interactions détectées

Tableau IV : Les différentes interactions détectées entre les ITK et les médicaments pris en automédication

Type d'interaction	Nature de l'interaction	Nombre de patients concernés
Paracétamol + Imatinib	Inhibition du o-glucuronidation par l'imatinib → augmentation de la concentration du paracétamol.	3
Tramadol + Dasatinib	Inhibition du CYP 3A4 par le dasatinib : augmentation de la concentration du tramadol	1
Ibuprofène + Imatinib	Inhibition du CYP 2C9 par l'imatinib → augmentation de la concentration de l'ibuprofène.	1

Nous avons détecté chez 5 patients qui ont recours à l'automédication des interactions médicamenteuses, ces interactions concernent 3 médicaments dont 2 antalgiques (le paracétamol et le Tramadol) et un anti-inflammatoire (l'ibuprofène).

3.1.4. Gestion de la thérapeutique (Pouvoir)

Gestion du traitement

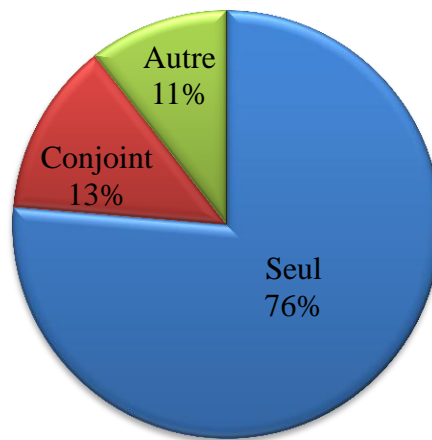


Figure 43 : Répartition des patients selon la personne qui s'occupe de la thérapeutique

76% des patients déclarent pouvoir s'occuper seuls de leur traitement soit 29 patients, 13% des patients dépendent de leur conjoint pour s'occuper du traitement soit 5 patients. Enfin 11% dépendent de quelqu'un d'autre soit 4 patients.

Avec qui se rend-il aux visites ?

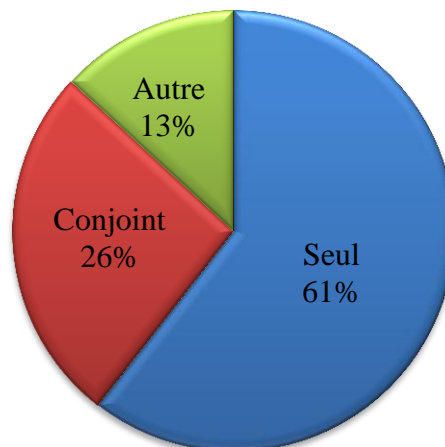


Figure 44 : Répartition des patients selon la personne qui les accompagne aux visites médicales

23 patients déclarent pouvoir se rendre seuls aux visites médicales soit 61% contre 15 patients qui dépendent d'une personne pour les accompagner soit 39%. 10 patients dépendent de leur conjoint pour se rendre aux visites et 5 patients déclarent dépendent de quelqu'un d'autre.

3.1.5. Support social et motivation

Suivi des conseils du médecin

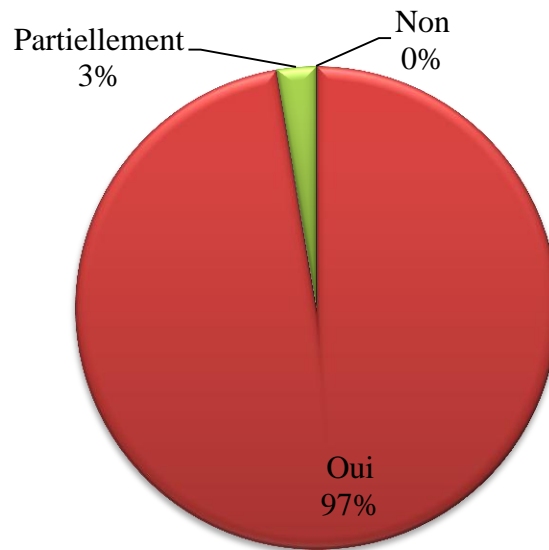


Figure 45 : Répartition des patients selon leur respect des conseils du médecin

37 patients affirment suivre les conseils du médecin contre 1 patient qui déclare les suivre partiellement. Aucun patient n'affirme ne pas respecter les conseils du médecin.

Respect des dates de visites

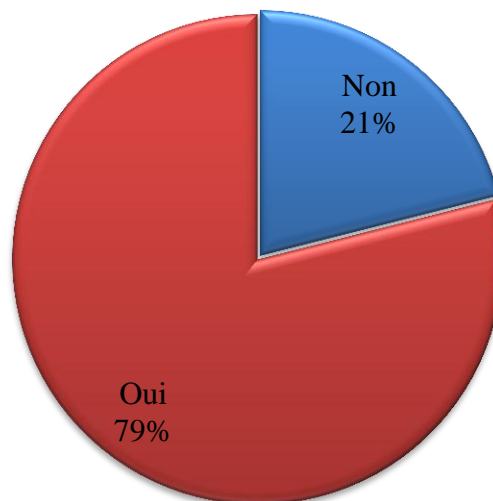


Figure 46 : Répartition des patients selon leur respect des dates de visites

30 patients disent respecter les dates de visites médicales soit 79% de l'échantillon, contre 8 patients qui affirment le contraire soit 21%.

Syndrome de glissement

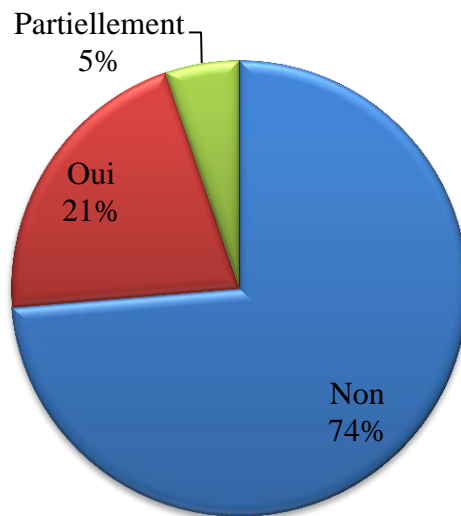


Figure 47 : Répartition des patients selon la présence ou non d'un syndrome de glissement

Nous avons identifié la présence d'un syndrome de glissement chez 21% de notre échantillon soit 8 patients, 74% de notre population soit 28 patient n'en présentait pas. 6 patients présentaient un syndrome de glissement partiel.

Pense pouvoir gérer la maladie

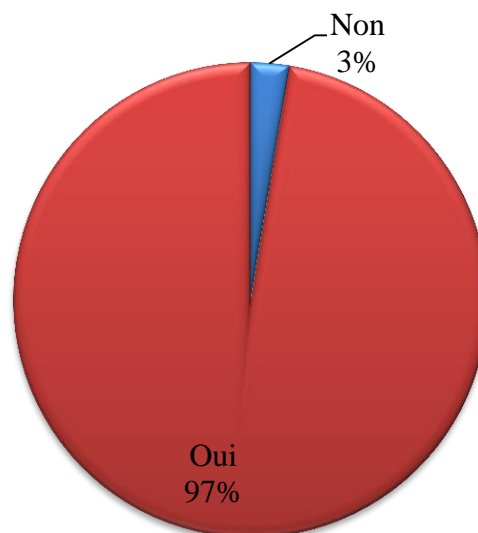


Figure 48 : Répartition des patients selon leur gestion de la maladie

37 patients pensent pouvoir gérer leur maladie contre 1 seul patient qui affirme ne pas la supporter.

Pense que la maladie l'empêche de mener une vie normale

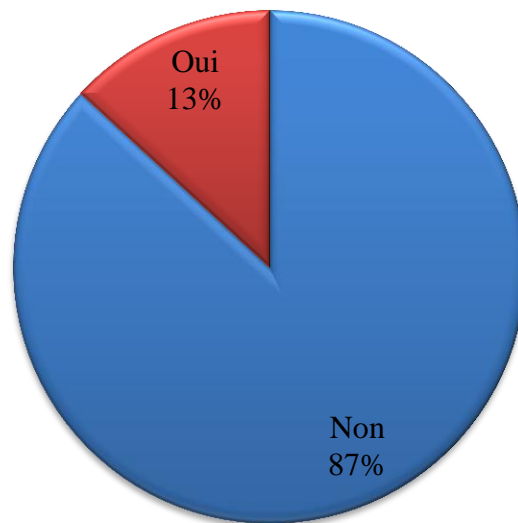


Figure 49 : Répartition des patients selon si la maladie les empêche de mener une vie normale

33 patients disent pouvoir vivre normalement avec leur maladie contre 5 patients qui pensent qu'elle affecte significativement leur quotidien.

3.1.6. Connaissances primaires

Pense que la maladie est contagieuse

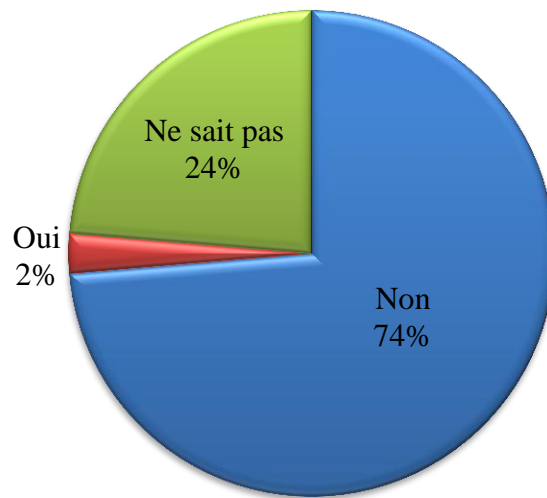


Figure 50 : Répartition des patients selon ce qu'ils pensent à propos de la contagiosité de la maladie

74% de l'échantillon soit 28 patients disent que la maladie n'est pas contagieuse. Un seul patient pense que la maladie est contagieuse et 9 patients n'ont donné aucun avis.

Pense que la maladie est héréditaire

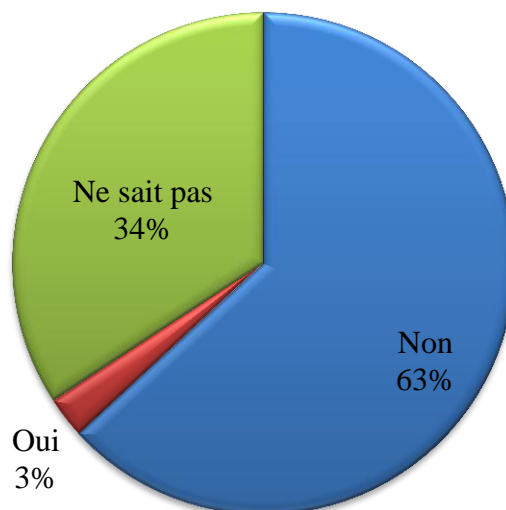


Figure 51 : Répartition des patients selon ce qu'il pense de l'hérédité de la maladie

63% de l'échantillon soit 24 patients disent que la maladie n'est pas héréditaire contre un seul patient qui pense qu'elle l'est. 13 patients n'ont donné aucun avis.

Sait que c'est un cancer ?

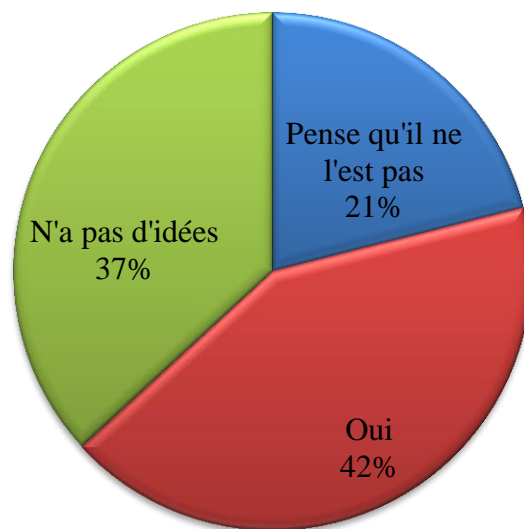


Figure 52 : Répartition des patients selon leur savoir qu'il s'agit d'un cancer

42% de l'échantillon soit 16 patients savent que c'est un cancer contre 8 patients qui pensent le contraire et 14 patients n'ont donné aucun avis.

Notons que deux patients ont cité le terme « microbe » comme définition de la maladie, et un patient a assuré que c'est l'œuvre de la « sorcellerie ».

3.1.7. Patient et LMC

Traitement de la LMC

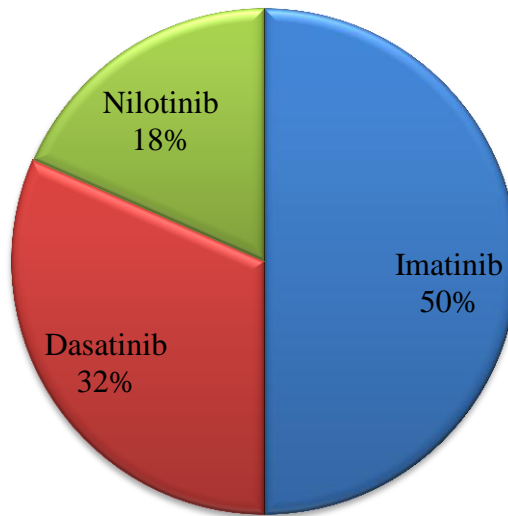


Figure 53 : Répartition des patients selon leur traitement ITK contre la LMC

50% de notre échantillon est traité par l'ITK de première génération : Imatinib soit 19 patient et 50% de l'échantillon est sous ITK de deuxième génération, dont 32% sous dasatinib soit 12 patients et 18% sous nilotinib soit 7 patients.

Effets indésirables

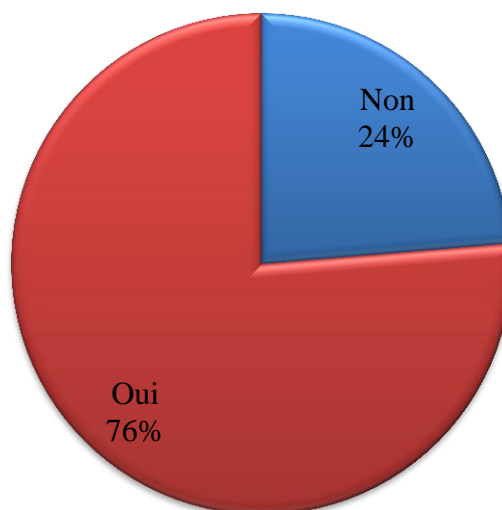


Figure 54 : Répartition des patients selon l'apparition ou pas d'effets indésirables

29 patients étaient sujets à des effets indésirables induits par les ITK contre 9 patients qui déclarent ne pas avoir d'effets indésirables.

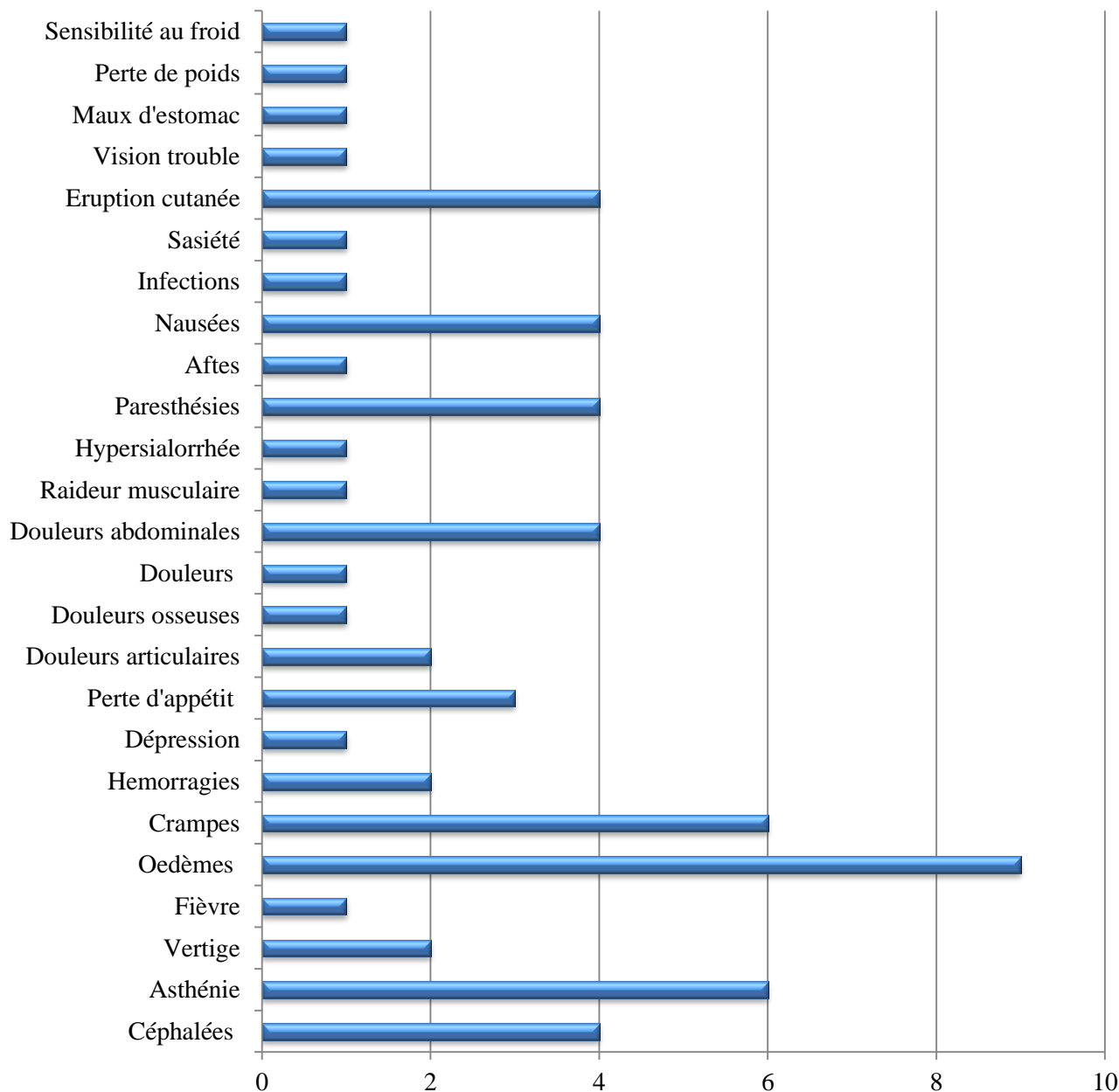


Figure 55 : Types d'effets indésirables ressentis par les patients

Nous avons dénombré 25 types d'effets indésirables déclarés par nos patients.

L'apparition des œdèmes représente l'effet indésirable le plus déclaré, en effet, il apparait chez 9 patients soit 31% des patients ayant des effets indésirables.

La survenue des crampes est fréquente chez 6 patients, il en est de même pour l'asthénie.

La fréquence d'apparition de nausées, de céphalées, de paresthésies, de douleurs abdominales et d'éruption cutanée est de 4 patients pour chaque type d'effet.

D'autres effets indésirables comme la perte d'appétit, les douleurs articulaires ou la survenue d'infections sont plus rares avec une fréquence allant de 1 à 3 patients.

Rythme de prises

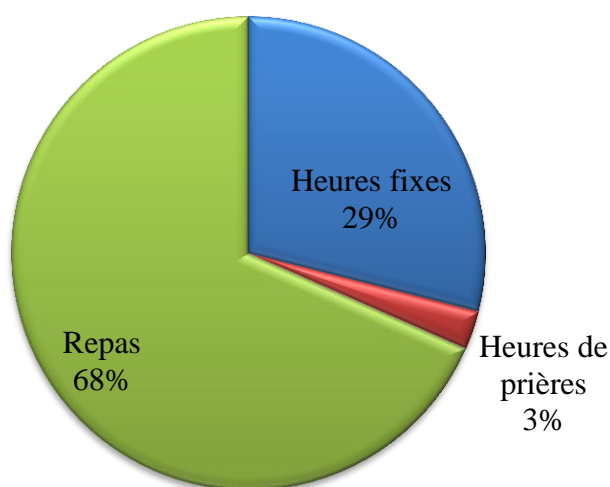


Figure 56 : Répartition des patients selon le rythme de prise des ITK

68% de notre échantillon soit 26 patients affirment se référer aux repas pour la gestion des prises des ITK, 29% de l'échantillon soit 11 patients prennent leur ITK selon des heures fixes.

Un seul patient se réfère aux heures des prières pour se rappeler des prises de son ITK.

Nombre de contre-indications citées

■ Aucune ■ 1 ■ 2

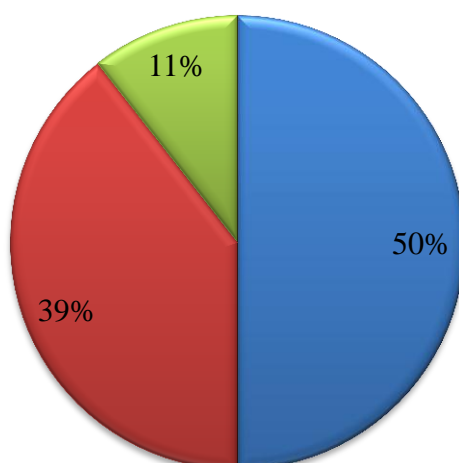


Figure 57 : Répartition des patients selon le nombre de contre-indications cité

50% des patients ne connaissent aucune contre-indication des ITK, 39% de l'échantillon soit 15 patients ont cité une seule et 11% de l'échantillon soit 4 patients ont pu citer deux contre-indications des ITK.

3.2. Outils d'informations et d'éducation thérapeutique

Après identification ciblée des besoins en connaissances à destination du patient et des informations recherchés par les médecins traitants nous avons relevés les 3 items suivants :

-L'acquisition de connaissances sur sa maladie (patient) : Vulgarisation de la pathologie et comment vivre avec.

- L'acquisition de connaissances sur le mode d'utilisation du traitement (patient) : Etablissement d'une liste de recommandation sur les modalités de prise, la gestion des effets indésirables, la sécurité d'emploi. En effet, recevoir un traitement correct et adapté à chaque patient est au cœur de notre programme d'éducation. Nous avons alors décidé d'agir de la manière suivante :

- Décrire au patient de façon simplifiée le rôle du traitement dans la régression de la maladie, ainsi que le mode d'utilisation exact : posologie, mode d'administration...
- Expliquer au patient les mesures hygiéno-diététiques et les contre-indications alimentaires c'est-à-dire les plantes et les aliments qu'il doit éviter afin de ne pas perturber l'efficacité de son traitement.
- Eduquer le patient afin qu'il puisse gérer tout seul les effets indésirables causés par son traitement.

-La sécurisation du circuit thérapeutique (patient/soignant):Une collaboration entre les différents soignants s'imposait entre les différents professionnels de la santé afin d'éviter tout type d'interactions médicamenteuses engendrées par une prescription médicale ou une automédication :

- Entre l'hôpital et le médecin de ville : Etablir une liste de tous les médicaments capables d'interagir avec les ITK et décrire les types d'interactions.
- Entre l'hôpital et le pharmacien de ville : Etablir une liste de tous les médicaments disponibles en automédication ainsi que les plantes susceptibles d'interagir avec les ITK.

La sécurisation du traitement nécessite aussi une surveillance régulière et continue de toutes les prescriptions reçues pour ces patients.

L'objectif primaire portait sur la création de ces outils informatifs sur la pathologie et surtout sur le traitement, il a été développé les documents suivants :

3.2.1. Un diaporama explicatif

Cet outil ludique a été présenté sous deux formes (support informatique et support écrit) selon les conditions de réception des patients et il a servi à :

- Expliquer de manière simplifiée le mécanisme physiopathologique de la maladie
- Décrire brièvement le mode d'action du médicament
- Inciter le patient à consulter en cas d'apparition d'effets indésirables
- Leur faire connaître tous les aliments susceptibles d'interagir avec les ITK.
- Expliquer précisément aux patients les modalités de prises de leur ITK correspondants à leur prescription à savoir : le rythme adéquat, le moment de prise par rapport aux repas et l'hygiène des mains.

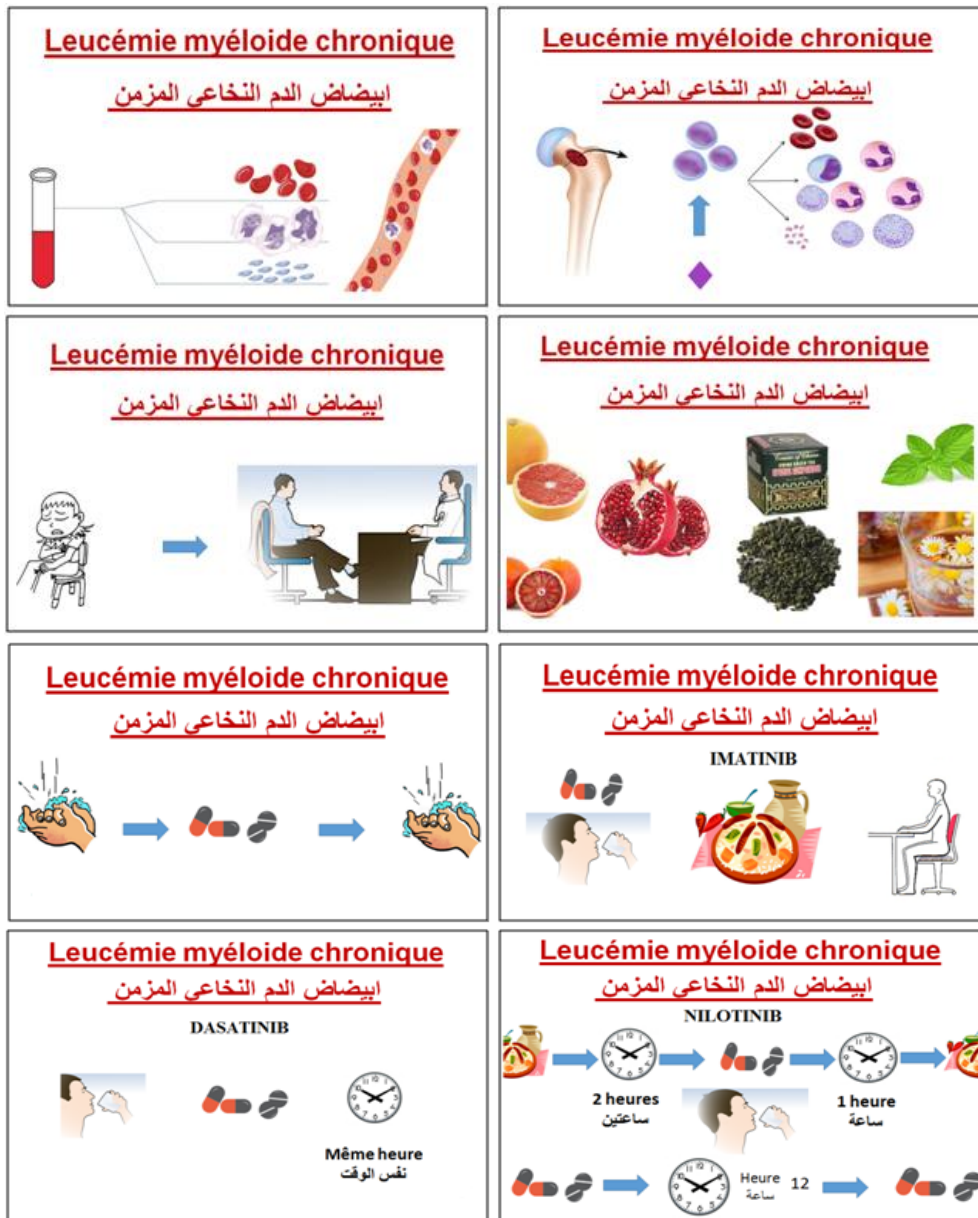


Figure 58 : Diaporama explicatif

3.2.2. Un livret thérapeutique

Ce livret thérapeutique de poche personnalisé est destiné à accompagner le patient dans sa démarche de soin et qu'il pourra présenter à ses proches et à d'autres professionnels de la santé. Il comporte les éléments suivants :

- Les informations générales ainsi que l'historique médical du patient
- Des notions sur la maladie et le traitement
- Une partie dédiée à la prise en charge psychologique du patient
- Des notions détaillées sur les différents paramètres influençant l'observance thérapeutique
- La vie quotidienne du patient : sa carrière, ses projets, sa vie de famille, son hygiène de vie...
- Certains éléments de suivi médical (BCR-ABL, bilan hématologique et bilan biochimique) et de suivi d'éducation thérapeutique.
- Un espace réservé aux notes et interrogations du patient.
- Le livret est rédigé en Arabe et en Français afin d'être abordable par tous les patients.



Figure 59 : Modèle du livret de suivi du patient

3.2.4. Une fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient :

Cette fiche est destinée à recensée l'ensemble des traitements pris par le patient. Elle permet de l'aider à optimiser les modalités de prise des médicaments. Chaque médicament est représenté dans une colonne et ses modalités de prises sont détaillées sur des lignes différentes (exemples).

Service d'hématologie clinique – CHU Tlemcen

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE AUPRES DU PATIENT

Nom et prénom du patient :

Numéro du dossier :

Médicaments								الأدوية
Ne pas couper le comprimé/gélule								لا يجب تجزئة القرص / الكبسولة
Ne pas arrêter brusquement								لا تتوقف فجأة
A prendre au milieu des repas								يؤخذ أثناء وجبات الطعام
Espacer de 2h des autres médicaments								يفرق بساعتين عن الأدوية الأخرى
Contient du sucre								يحتوي على السكر
Contient du sodium								يحتوي على الصوديوم
Garder à +4°C								يحفظ على 4° م
Risque de somnolence								يسبب النعاس
Eviter le tabac								تجنب التبغ
Faire des analyses de sang (contrôle)								إجراء فحص الدم
Avertir si douleurs au foie/rein/troubles du rythme								يبلغ عند الإحساس بالألم في الكبد/ الكلية أو عدم انتظام ضربات القلب
Doser le médicament dans le sang								فحص نسبة الدواء في الدم
Boire abondamment								شرب الكثير من الماء
Diminue l'efficacité de la contraception hormonale								يقلل من فعالية مانعات الحمل الهرمونية
Ne pas administrer aux enfants de moins de 15 ans								لا تعطي للأطفال دون سن 15 عاماً
Interaction avec :								يتفاعل مع :

Version : IPP 1.0 – Janvier 2016

Figure 61 : Modèle de fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient

3.2.5. Un dépliant destiné au médecin de ville

Cette brochure est destinée aux médecins de ville qui pourrait consulter le patient et ce afin de les accompagner dans leurs prescriptions : nous avons mis dans ce dépliant les grandes classes thérapeutiques qui peuvent être prescrites pour des pathologies chroniques ou aiguës.

Les domaines de psychiatrie, de cardiologie, d'endocrinologie et de médecine générale sont décrits dans cette brochure en signalant l'ensemble des interactions médicamenteuses potentielles avec les ITK pris par le patient, ainsi que leurs natures.

Il a été demandé aux patients de le présenter au médecin à chaque consultation afin d'éviter la survenue d'effets indésirables.

Cher Confrère !

Ce dépliant aborde la thérapeutique de votre patient atteint de LMC et traité par les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) : Imatinib, Dasatinib ou Nilotinib.

Ce support a été élaboré pour vous aider dans vos décisions thérapeutiques. Il vous permet de prendre les précautions nécessaires pour éviter des risques à votre patient.

Ces précautions peuvent être des adaptations posologiques, un monitoring, ECG...

Sincères Salutations.
Pharmaciens du service

Conseil au patient

Il vous est recommandé, pour une meilleure prise en charge de votre traitement contre la Leucémie Myéloïde Chronique, de présenter ce document à votre médecin !



نصيحة للمريض

من الضروري أن تقدم هذه الوثيقة إلى طبيبك حتى يتم التحكم في علاجك ضد مرض ابيضاض الدم النخاعي المزمن بشكل أفضل !



Service d'Hématologie Clinique
Dépliant destiné au
MEDECIN
Sécurisation du traitement de la
**LEUCEMIE MYELOÏDE
CHRONIQUE**



ليل
الطبيب
لحماية علاج
ابيضاض الدم النخاعي المزمن

CHU Tadjani Damerdjij Tiemcen, Boulevard Mohamed V.
 Service d'Hématologie Clinique Tel: +213 43 20 62 96
 Email: hematologie_clinique@pho.ti.fr
 Site: http://www.chu-tiemcen.dz/index.php?id=200
 Facebook: Service d'Hématologie - CHU Tiemcen

Conception : N. Rahouan et D. Benchebbat - internes en Pharmacie
 Traduction : Dr. Nabil Boudia - Pharmacien Pharmatologie
 Corrigé par : Dr. B. Bouabdellah et F. Bouabdellah - Médecin Hématologue
 Version : DM 1.0 - Janvier 2016

<p>MEDICAMENTS A PRENDRE EN COMPTE EN CARDIOLOGIE</p> <p><u>Ceux ayant un potentiel d'allonger l'intervalle QT</u></p> <p>Antiarythmiques: Amiodarone Disopyramide Sotalol</p> <p>Glycosides Cardiotoniques: Digoxine</p> <p><u>Ceux présentant un risque hémorragique</u></p> <p>Anticoagulants: Acenocoumarol (Exemple: Sintrom) Héparine</p> <p>Antiagrégants plaquettaires: Clopidogrel</p> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITK</u></p> <p>Inhibiteurs calciques: Diltiazem</p> <p><u>Les ITK augmentent la concentration des</u></p> <p>Bétabloquants: Métoprolol (avec Imatinib) Bisoprolol (avec Imatinib)</p> <p>Inhibiteurs calciques: Amlodipine Diltiazem Nifédipine Vérapamil</p>	<p>MEDICAMENTS A PRENDRE EN COMPTE EN ENDOCRINOLOGIE</p> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITK</u></p> <p>Hypoglycémisants oraux: Roglitazone</p> <p><u>Les ITK augmentent la concentration des</u></p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: Atrovastatine Lovastatine Simvastatine</p> <p><u>Les ITK diminuent la concentration des</u></p> <p>Hormones thyroïdiennes: Lévothyroxine</p> <p>MEDICAMENTS A PRENDRE EN COMPTE EN PSYCHIATRIE</p> <p><u>Ceux ayant un potentiel d'allonger l'intervalle QT</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Neuroleptiques: Haloperidol Risperidone</td> <td style="width: 50%;">Anti-dépresseurs: Amitriptyline Trimipramine Venlafaxine</td> </tr> </table> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITK</u></p> <p>Anti-dépresseurs: Fluvoxamine</p> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITK</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Anticonvulsivants: Carbamazépine Phénytoïne</td> <td style="width: 50%;">Barbituriques: Phénobarbital</td> </tr> </table> <p><u>Les ITK augmentent la concentration des</u></p> <p>Benzodiazépines: Diazépam</p>	Neuroleptiques: Haloperidol Risperidone	Anti-dépresseurs: Amitriptyline Trimipramine Venlafaxine	Anticonvulsivants: Carbamazépine Phénytoïne	Barbituriques: Phénobarbital	<p>MEDICAMENTS A PRENDRE EN COMPTE EN MEDECINE GENERALE</p> <p><u>Ceux ayant un potentiel d'allonger l'intervalle QT</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Antibiotiques: Ciprofloxacine Norfloxacine</td> <td style="width: 50%;">Antifongiques: Ketocazole Itraconazole Fluconazole</td> </tr> </table> <p>Antidiabétiques: Métoclopramide (Dasatinib et Nilotinib)</p> <p><u>Ceux présentant un risque hémorragique</u></p> <p>AINS: Aspirine (avec Dasatinib)</p> <p><u>Ceux augmentant la concentration des ITK</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Antibiotiques: Clarithromycine, Tétracycline</td> <td style="width: 50%;">Antifongiques: Terbinafine</td> </tr> <tr> <td>Antiviraux: Indinavir</td> <td>Anti-H2: Ranitidine</td> </tr> </table> <p><u>Ceux diminuant la concentration des ITK</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Antibiotiques: Rifampicine</td> <td style="width: 50%;">Antiviraux: Névirapine</td> </tr> </table> <p>Gluco-corticoïdes: Dexaméthasone</p> <p>IPP: Oméprazole, Esciméprazole, Pantoprazole (Avec Dasatinib)</p> <p><u>Les ITK augmentent la concentration des</u></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Analgésiques: Acétaminophène: Paracétamol (avec Imatinib) Codéine</td> <td style="width: 50%;">Contraceptifs oraux Inhibiteurs de la PDE5: Sildénafil</td> </tr> </table>	Antibiotiques: Ciprofloxacine Norfloxacine	Antifongiques: Ketocazole Itraconazole Fluconazole	Antibiotiques: Clarithromycine, Tétracycline	Antifongiques: Terbinafine	Antiviraux: Indinavir	Anti-H2: Ranitidine	Antibiotiques: Rifampicine	Antiviraux: Névirapine	Analgésiques: Acétaminophène: Paracétamol (avec Imatinib) Codéine	Contraceptifs oraux Inhibiteurs de la PDE5: Sildénafil
Neuroleptiques: Haloperidol Risperidone	Anti-dépresseurs: Amitriptyline Trimipramine Venlafaxine															
Anticonvulsivants: Carbamazépine Phénytoïne	Barbituriques: Phénobarbital															
Antibiotiques: Ciprofloxacine Norfloxacine	Antifongiques: Ketocazole Itraconazole Fluconazole															
Antibiotiques: Clarithromycine, Tétracycline	Antifongiques: Terbinafine															
Antiviraux: Indinavir	Anti-H2: Ranitidine															
Antibiotiques: Rifampicine	Antiviraux: Névirapine															
Analgésiques: Acétaminophène: Paracétamol (avec Imatinib) Codéine	Contraceptifs oraux Inhibiteurs de la PDE5: Sildénafil															

Figure 62 : Modèle du dépliant médecin

3.2.6. Un dépliant destiné au pharmacien de ville

Cette brochure est destinée au pharmacien de ville pour l'impliquer dans la sécurisation des soins des patients atteints de LMC. Une liste non exhaustive des médicaments les plus couramment dispensés par les pharmaciens de ville ainsi qu'une liste de phytothérapie susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses sont décrites dans ce dépliant.

Nous avons demandé aux pharmaciens, par ce biais de mettre en place un suivi de toutes les ventes des produits en automédication qu'ils réaliseront dans leur officine.

MEDICAMENTS DELIVRÉS EN OFFICINE (suite)

Date	Médicament

Cher confrère !

Votre patient est atteint d'une leucémie myéloïde chronique. Son traitement nécessite une attention toute particulière de votre part. Ce dépliant vous aidera à mieux l'accompagner dans sa thérapeutique et lui évitera tout risque d'interactions médicamenteuses.

Nous vous prions de bien vouloir noter tous les produits que vous délivrez sans ordonnance.

Sincères salutations
Pharmaciens du service



Service d'Hématologie Clinique
Dépliant destiné au
Pharmacien
Sécurisation du traitement de la
LEUCEMIE MYELOÏDE



دليل الصيدلاني

CHU Tlemcen, Damedji Tlemcen, Boulevard Mohamed V
 Service d'Hématologie Clinique Tél: +213 43 20 62 96
 Email: hemato@chu.tlemcen.dz | leucemie@vahoo.fr
 Site: http://www.chu-tlemcen.com | tlemcen.ph.fr | de-200
 Facebook: service d'Hématologie- CHU Tlemcen

Concepteur : D. BENNEBRIT et N. RAHMOUNI, Interacti on Pharmacie
 Éditeur : Dr. Nabil BOUBALI
 Conçu par : Dr. B. BENZINEB et F. BELDAHMANE – Médecin Hématologue
 Version : DP 1.0 – Janvier 2016

MEDICAMENTS A NE PAS DISPENSER SANS PRESCRIPTION MEDICALE

Classe de médicament	Molécules	Interaction
Analgésiques	Codéine Paracétamol (mésalol) Aspirine (Dassalol)	Augmente la concentration plasmatique de ces molécules.
Antagonistes récepteurs H2	Cimétidine Ranitidine	Augmente la concentration plasmatique des ITK.
Antibiotiques	Ciprofloxacine Norfloxacine Erythromycine Clarithromycine Rifampicine	Augmente la concentration plasmatique des ITK. Prolonge l'intervalle QT. Réduit la concentration plasmatique des ITK.
Antiémétique	Métoclopramide	Prolonge l'intervalle QT.
Antifongique	Fluconazole Itraconazole Terbinafine Voriconazole	Augmente la concentration plasmatique des ITK.
Antihistaminiques	Chlorphéniramine	Augmente la concentration plasmatique de cette molécule.
Antitussif	Dextrométhorphan	Augmente la concentration plasmatique de cette molécule.
Contraceptifs oraux	Toutes les molécules	Augmente la concentration plasmatique de cette molécule.

PRODUITS A NE PAS DISPENSER SANS PRESCRIPTION MEDICALE (suite)

PRODUITS, A NE PAS DISPENSER, CONTENANT LES PLANTES SUIVANTES

Nom Commun	Nom scientifique	Nom Arabe
Ail	Allium sativum L.	الثوم
Camomille	Anthemis nobilis L.	البابونج
Chardon-Marie	Silybum marianum	ثوك النصاروة
Ginkgo	Ginkgo biloba	جلكا
Ginseng	Panax spp	جوسنج
Glucosamine		
Menthe poivrée	Mentha piperita	نعناع النعنع
Millepertuis	Hypericum perforatum	الهدرا المسووع
Hessenlit	Taraxacum officinale L.	
Racine de valériane	Valeriana Officinalis	
Thé vert	Camellia sinensis	الشاي الأخضر

MEDICAMENTS DELIVRÉS EN OFFICINE

Nom et prénom du patient:

Traité par:

Date	Médicament

Figure 63 : Modèle du dépliant pharmacien

3.2.7. Des fiches médicaments

Ces supports sont des fiches informatives sous forme de planches plastifiées destinées à être affichées sur un support physique comme un réfrigérateur et utilisées comme un pense-bête pour le patient. Les éléments de précaution décrits dans ces fiches sont :

- Les mesures préventives et les conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables
- Les modalités de prise médicamenteuses
- Les bonnes pratiques de gestion et de conservation du médicament
- Pour chaque médicament (Imatinib, Dasatinib ou Nilotinib) une fiche sera rédigée en Arabe et en Français pour être compréhensible par chaque patient.

i. Fiche Imatinib

Fiche conseil : Imatinib

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhées	Évitez de prendre du café, des boissons glacées, du lait, des fruits et légumes crus, des céréales, du pain complet.	Buvez au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Évitez les aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Œdème des membres	Mettez vous en position couchée en levant vos pieds sur un oreiller. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Évitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin.
Œdème au niveau de l'œil	Boire plusieurs verres d'eau. Mettre des compresses imbibées d'eau froide sur vos yeux. Utiliser une crème astringente.	Contactez votre médecin en cas de rougeur, gonflement, démangeaisons au niveau de l'œil.
Crampes musculaires, Douleurs musculaires.	Une hydratation régulière est recommandée. Évitez les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.	Contactez votre médecin en cas de persistance.
Eruption cutanée	Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Évitez les expositions au soleil. Protection solaire : écran total	Contactez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.

Conseils aux patients

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas, en position assise pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales.

Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

Ne pas mettre les comprimés au milieu de la table de repas.

Ne pas laisser à la portée de vos proches

Ne pas broyer les comprimés.

Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle de vos proches qui pourraient utiliser les toilettes après votre passage.

En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).

Conception : D. BHEBETI (ALJAMOUH, Enseignant de l'IAAD) / REALISÉ par : Dr. BENDJAMENIA D. / BRZ/2018 Version: FC/10 Janvier 2018

بطاقة نصائح: إيماتينيب

كيف يجب أن تتصرف	الوقاية منها	الأعراض الجانبية
اشرب على الأقل لترين من الماء في اليوم. فصل تناول التوتيات (الأرز، المعكرونة...), الجزر، الموز في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب شرب القهوة، المشروبات المثلجة، الحليب، أكل الخضار و الفواكه النيئة، الحبوب و الخبز الكامل.	الإسهال
في حالة تقيء، اغسل فمك بالماء البارد، انتظر ساعة أو ساعتين قبل الأكل. في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب الأكلات المقلية، الدهنية و الحارة. تناول ببطء. خذ عدة وجبات خفيفة في اليوم.	التقيء و التشنج
راقب وزنك دقما فإذا زاد بشكل سريع و مفاجئ، اتصل بطبيبك.	ارفع مستوى رجليك فوق وسادة و أنت مستلقي على ظهرك. إخفض كمية الملح في طعامك. تقادى الألبسة الضيقة.	انتفاخ الأطراف
اتصل بطبيبك في حالة احمرار، انتفاخ أو حكة على مستوى الحن.	ضع ضمادة مبللة بالماء البارد على عينك.	انتفاخ على مستوى الحن
في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب الحركات التكرارية	تشنج و آلام في العضلات
في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب التعرض لأشعة الشمس.	الطفح الجلدي

نصائح للمرضى

تناول دوائك مع كأس كبير من الماء في وسط الأكل، بوضعية الجلوس.

اغسل يديك جيدا (أو الشخص الذي يحملك دوائك) قبل وبعد لمس الدواء.

لا تضع أقراص دوائك فوق مائدة الأكل.

لا تترك دوائك في متناول عائلتك.







لا تقطع أو تسحق الأقراص.

عمن الأفضل التبول جالسا تقادى ثلوث أقرينك الذين يستعملون المراحيض بعدك.

في حال ثلوث فرثك أو ملابسك (التقيء...), اغسله فورا و على حدى في درجة حرارة عالية (60-90°C).

Figure 64 : Modèle de la fiche Imatinib







ii. Fiche Dasatinib

Fiche conseil:Dasatinib		
Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhée	Evitez de prendre du café, des boissons glacées, du lait, des fruits et légumes crus, des céréales, du pain complet.	Buvez au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Œdèmes	Mettez vous en position couchée en levant vos pieds sur un oreiller. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin.
Difficultés à respirer	Essayez de vous reposer et de vous calmer. En cas d'hyperventilation, respirez moins vite et moins profondément.	Prévenez directement votre médecin.
Arthralgies- myalgies	Evitez de faire les mêmes mouvements au même moment.	Si persistance prévenez votre médecin.
Conseils aux patients		
La prise se fait à l'aide d'un grand verre d'eau indifféremment au cours ou en dehors des repas, mais de manière identique. Prenez le matin et/ou le soir, toujours au même moment.		
Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.		
Ne pas laisser à la portée de vos proches.		
Ne pas broyer ni couper les comprimés.		
Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle de vos proches qui pourraient utiliser les toilettes après votre passage.		
En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).		
Conception : D. BENREBRIT et N. RAHMOUN Interne en pharmacie. Encadré par : Dr. Nabil BORSALI Corrigé par : Dr. BENDAHMANE et Dr. BENZINEB. Version : FCD 1.0 Janvier 2016		

بطاقة نصائح: دازاتينيب	
الأعراض الجانبية	الوقاية منها
الإسهال	تجنب شرب القهوة، المشروبات المتلجة، الحليب و أكل الخضار و الفواكه النيئة، الحبوب و الخبز الكامل.
الغثيان و التقيء	اشرب ما بين الوجبات. تجنب الأكلات المقلية، الدهنية و الحارة. تناول ببطء. خذعدة وجبات خفيفة في اليوم.
إحتباس الماء	ارفع مستوى رجليك فوق وسادة و أنت مستلقي على ظهرك. إخفض كمية الملح في طعامك و تفادي الألبسة الضيقة.
صعوبة في التنفس	حاول أن تستريح و أن تهدأ. في حالة زيادة وكثرة التنفس، تنفس ببطء و بعمق أقل.
آلام في المفاصل و العضلات	تجنب الحركات التكرارية. في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.
نصائح للمرضى	
تناول دواك مع كأس كبير من الماء مع أو خارج وقت الأكل. يأخذ صباحاً أو مساءً، لكن احرص على أخذها في نفس الوقت.	
اغسل يديك جيداً (أو الشخص الذي يعطيك دواك) قبل و بعد لمس الدواء.	
لا تترك دواك في متناول عائلتك.	
لا تقطع أو تسحق الأقراص.	
من الأفضل التبول جالسا لتفادي ثلوث أقربتك الذين يستعملون المرحاض بعك.	
في حال ثلوث فراتك أو ملابسك (التقيء...), اغسله فوراً و على حدى في درجة حرارة عالية (60-90°C).	

Figure 65 : Modèle de la fiche Dasatinib

iii. Fiche Nilotinib

Fiche conseil :Nilotinib		
Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Œdème, rétention d'eau	Mettez vous en position couchée en levant vos pieds sur un oreiller. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin.
Maux de tête, douleurs articulaires et musculaires	Reposez-vous souvent, mais faites des exercices légers (marche). Evitez les mouvements trop répétitifs.	En cas de douleurs importantes, contactez votre médecin pour débiter un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Diarrhée	Evitez de prendre du café, des boissons glacées, du lait, des fruits et légumes crus, des céréales, du pain complet.	Buvez au moins 2 litres par jour (eau, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenir votre médecin pour débiter un traitement.
Conseils aux patients		
La dose doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau au moins en respectant un intervalle de 12 heures entre chaque prise. 		
Aucun aliment ne doit être consommé dans les deux heures précédant une prise du Nilotinib, ni dans l'heure qui suit.		
Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés (le parent ou celui qui lui prépare son traitement). 		
Ne pas mettre les comprimés au milieu de la table de repas. 		
Ne pas laisser à la portée de vos proches. 		
Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle de vos proches qui utilisent les toilettes après votre passage. 		
En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C). 		
<small>Conception : D. BENFERRIT et N. RAHMOUN Internes en pharmacie. Encadreur : Dr. Nabil BORSALI. Conçue par : Dr. BENDAHMANE et Dr. BENZINEB. Version : FCN1.0 Janvier 2016</small>		







بطاقة نصائح: نيلوتينيب		
كيف يجب أن أتصرف	الوقاية منها	الأعراض الجانبية
راقب وزنك دائما. فإذا زاد بشكل سريع و مفاجئ، اتصل بطبيبك.	ارفع مستوى رجليك فوق وسادة و أنت مستلقي على ظهرك. إخفض كمية الملح من طعامك. تفادى الألبسة الضيقة.	الإنفاخ و إحتباس الماء
في حالة آلام شديدة إتصل بطبيبك.	خذ أقساطا من الراحة. قم بتمارين خفيفة (المشي) و تجنب الحركات المتكررة.	آلام في الرأس، آلام في المفاصل و العضلات
في حال نقيء، اغسل فمك بالماء البارد، انتظر ساعة أو ساعتين قبل الأكل. في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب الأكلات المغلية، الدهنية و الحارة. تناول ببطء. خذ عدة وجبات خفيفة في اليوم.	الغثيان و التقيء
اشرب على الأقل لترين من الماء في اليوم. فضل تناول المشروبات (الأرز، المعكرونة،...)، الجزر، الموز. في حال استمرار الأعراض اتصل بطبيبك.	تجنب شرب القهوة، المشروبات المتلجة، الحليب و أكل الخضار و الفواكه النيئة، الحبوب و الخبز الكامل.	الإسهال
نصائح للمرضى		
تناول دواك مع كأس كبير من الماء مع إحترام مدة 12 ساعة على الأقل بين الجرعتين. 		
لا يجب تناول أي طعام ساعتين قبل أخذ دواك و لا ساعة بعد أخذه. 		
اغسل يديك جيدا (أو الشخص الذي يعطيك دواك) قبل و بعد لمس الدواء. 		
لا تضع أقراص دواك فوق مائدة الأكل. 		
لا تترك دواك في متناول عائلتك. 		
من الأفضل التبول جالسا لتفادي تلوث أقربتك الذين يستعملون المرحاض بعكك. 		
في حال تلوث فرائك أو ملابسك (التقيء،...)، اغسله فوراً و على حدى في درجة حرارة عالية (60-90°م).		

Figure 66 : Modèle de la fiche Nilotinib

3.3. Impact de l'éducation thérapeutique

L'impact de l'éducation thérapeutique a été évalué grâce au test de Khi deux de Mc Nemar à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.

3.3.1. Observance thérapeutique

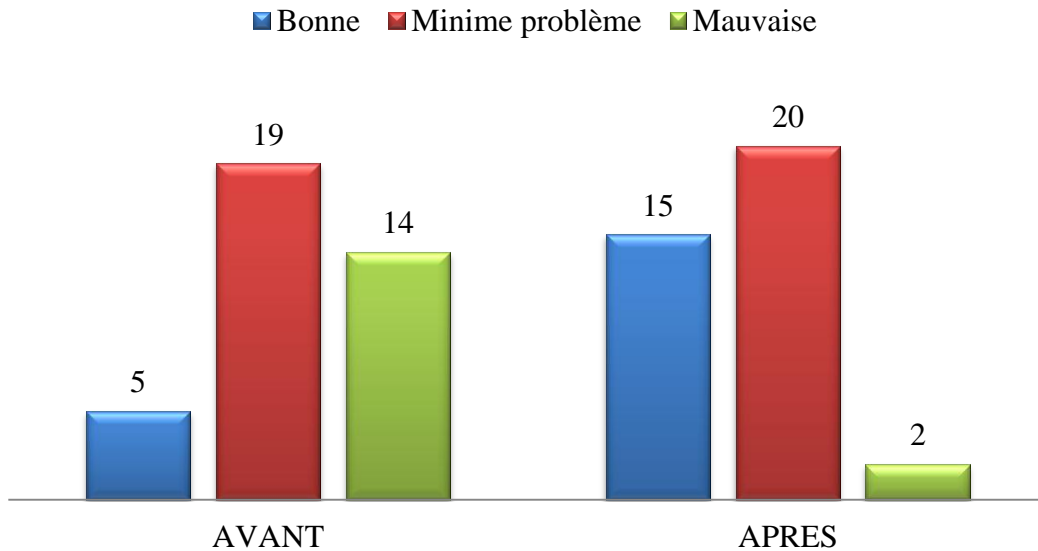


Figure 67 : Profil de l'observance thérapeutique avant et après l'éducation thérapeutique

Parmi les 38 patients soumis au questionnaire d'évaluation de l'observance thérapeutique lors de la première séance, 5 d'entre eux avaient une bonne observance soit 13% de l'échantillon, 19 patients avaient un problème minime d'observance soit 50% de l'échantillon. Enfin, 14 patients avaient une mauvaise observance soit 37% de l'échantillon.

Après l'éducation thérapeutique que nous avons menée auprès des patients, les résultats obtenus concernant l'évaluation de l'observance thérapeutique sont les suivants : 15 patients ont une bonne observance soit 39% de l'échantillon, 20 patients ont un minime problème d'observance soit 53% de l'échantillon et 2 patients seulement ont une mauvaise observance soit 5% de l'échantillon. 1 patient était perdu de vue lors de la deuxième évaluation.

Test de Khi deux Mc Nemar

Le test de Khi deux de Mc Nemar nous permet d'évaluer l'impact de notre intervention sur l'observance des patients après les séances d'éducation thérapeutique.

Le résultat a montré une différence significative, avec un $p = 0,003$ et un risque d'erreur de 0.01 après notre intervention.

3.3.2. Evaluation des connaissances acquises

3.3.2.1. Connaissances sur la maladie

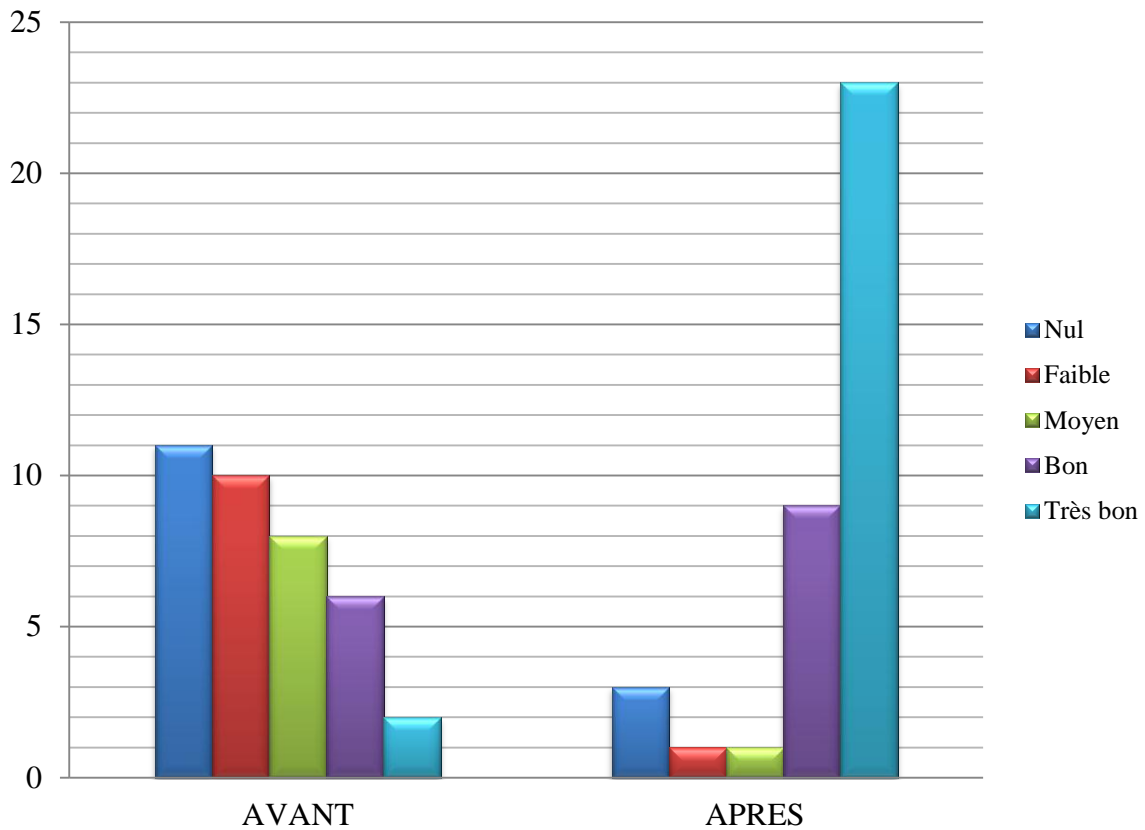


Figure 68 : Evaluation des connaissances sur la maladie avant et après l'éducation thérapeutique

Les résultats de l'évaluation des connaissances sur la maladie, réalisée sans éducation thérapeutique, étaient de : 11 patients avaient un niveau de connaissances nul soit 29% de l'échantillon, 10 patients avaient un niveau faible soit 26% de l'échantillon, 8 patients avaient un niveau de connaissances moyen et ils représentent 21%, 6 patients avaient un niveau bon soit 16% de l'échantillon et 2 patients seulement avaient un très bon niveau de connaissances ce qui représente 5% de l'échantillon. 1 patient a été perdu de vue.

Après notre intervention par l'éducation thérapeutique, les résultats de l'évaluation des connaissances sur la maladie se présentent comme suit : 4 patients ont un niveau nul soit 10.5% de l'échantillon, 1 patient seulement a un niveau faible, 1 patient seulement a un niveau moyen, 9 patients ont un bon niveau de connaissances soit 24% de l'échantillon et 23 patients ont un très bon niveau de connaissances soit 60.5% de l'échantillon. 1 patient a été perdu de vue.

Test de Khi deux de Mc Nemar

De la même manière que pour l'évaluation de l'observance thérapeutique, le test de Khi deux de Mc Nemar permet d'évaluer l'impact de l'ETP sur l'amélioration des connaissances des patients sur leur maladie selon deux catégories.

Dans un souci de puissance de test statistique, nous avons catégorisé les niveaux de connaissances en deux :

Catégorie 1 : les patients ayant un niveau nul, faible ou moyen.

Catégorie 2 : les patients ayant un niveau bon ou très bon.

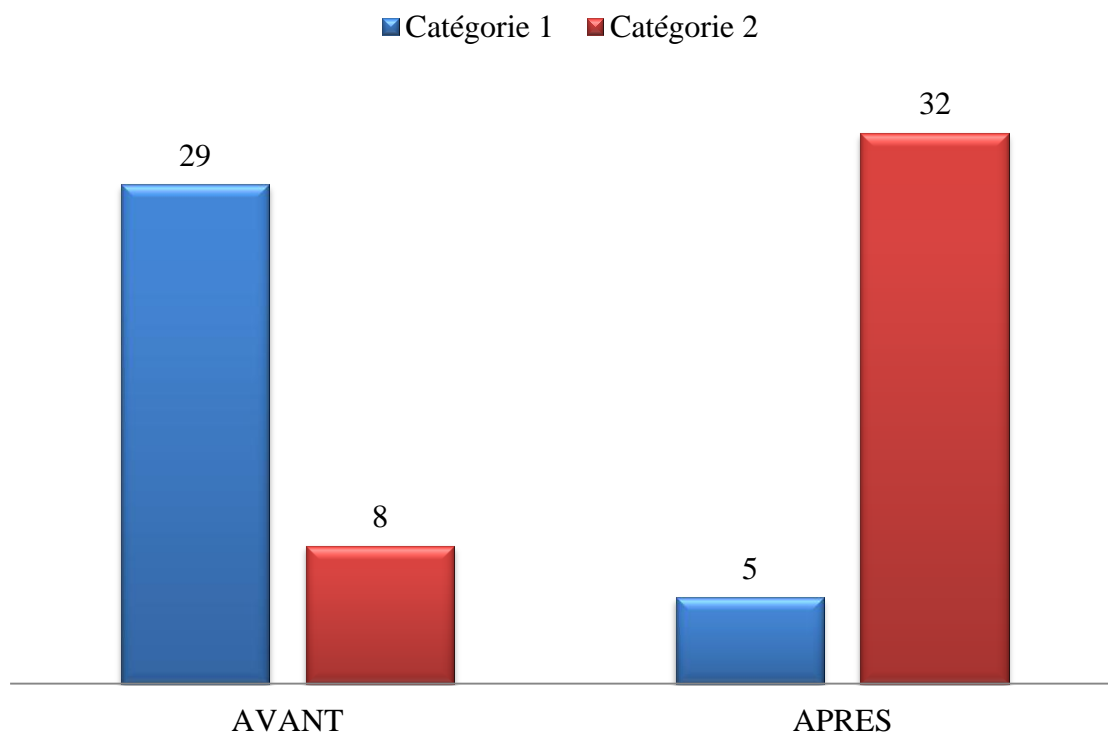


Figure 69 : Les deux catégories de niveaux de connaissances évaluées avant et après l'éducation thérapeutique

Le résultat a montré une différence significative, avec un $p = 0,0001$ et un risque d'erreur de 0.01 après notre intervention.

3.3.2.2. Mode d'action du médicament

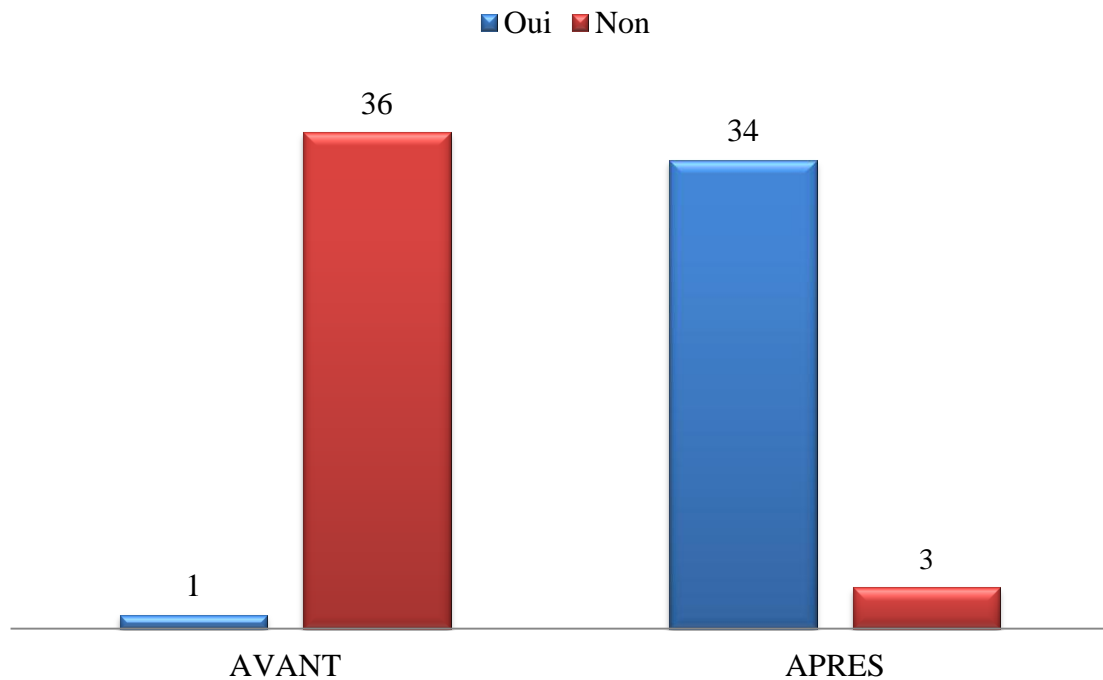


Figure 70 : Evaluation de la connaissance du mode d'action du médicament avant et après l'éducation thérapeutique

Les résultats de l'évaluation de la connaissance du mode d'action du médicament réalisée avant l'éducation thérapeutique étaient les suivants : 1 patient seulement a décrit le mode d'action contre 36 patients qui ne le connaissaient pas ce qui représente 95% de l'échantillon et 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique, l'évaluation des connaissances des patients, concernant le mode d'action du médicament, a montré les résultats suivants : 34 patients ont pu décrire le mode d'action du médicament soit 89% de l'échantillon contre 3 patients qui ne s'en souvenaient pas soit 8% de l'échantillon. 1 patient était perdu de vue.

Test de Khi deux de Mc Nemar

L'évaluation de l'impact de l'ETP sur la connaissance du mode d'action du médicament, le test de Khi deux de Mc Nemar, avec un $p = 0,0001$ et un risque d'erreur de 0.01, a montré une différence significative.

3.3.2.3. Gestion des effets indésirables

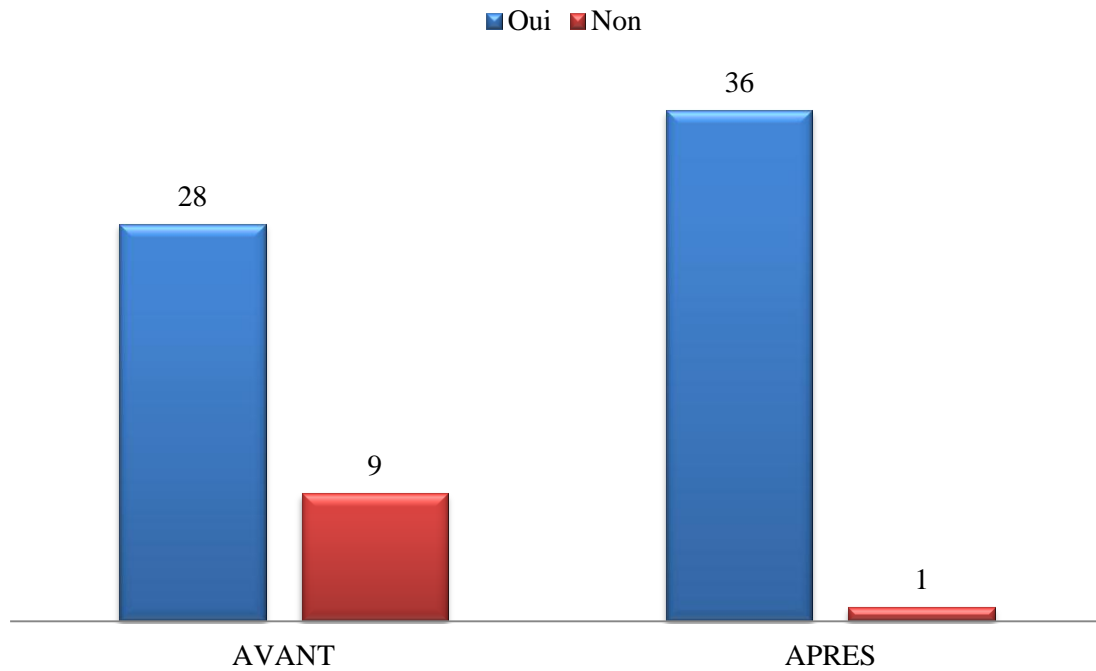


Figure 71 : Evaluation de la gestion des effets indésirables avant et après l'éducation thérapeutique

Les résultats de l'évaluation de la gestion des effets indésirables par les patients réalisée avant l'éducation thérapeutique étaient les suivants : 28 patients avaient une bonne gestion (en avertissant le médecin) soit 74% de l'échantillon contre 9 patients qui avaient une mauvaise gestion des effets indésirables (recours à l'automédication ou autres) ce qui représente 24% de l'échantillon. 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique, les résultats de la gestion des effets indésirables par les patients sont les suivants : 36 patients savent bien gérer leurs effets indésirables en avertissant le médecin, ce qui représente 95% de l'échantillon contre 1 seul patient qui a une mauvaise gestion de la maladie. 1 patient était perdu de vue.

Test de Khi deux de Mc Nemar

L'évaluation de l'impact de l'ETP sur la gestion des effets indésirables, grâce au test de Khi deux de Mc Nemar, a donné les résultats suivants :

Une différence statistiquement significative, avec un $p = 0,008$ et un risque d'erreur de 0.01 après notre éducation thérapeutique.

3.3.2.4. Contre-indications alimentaires

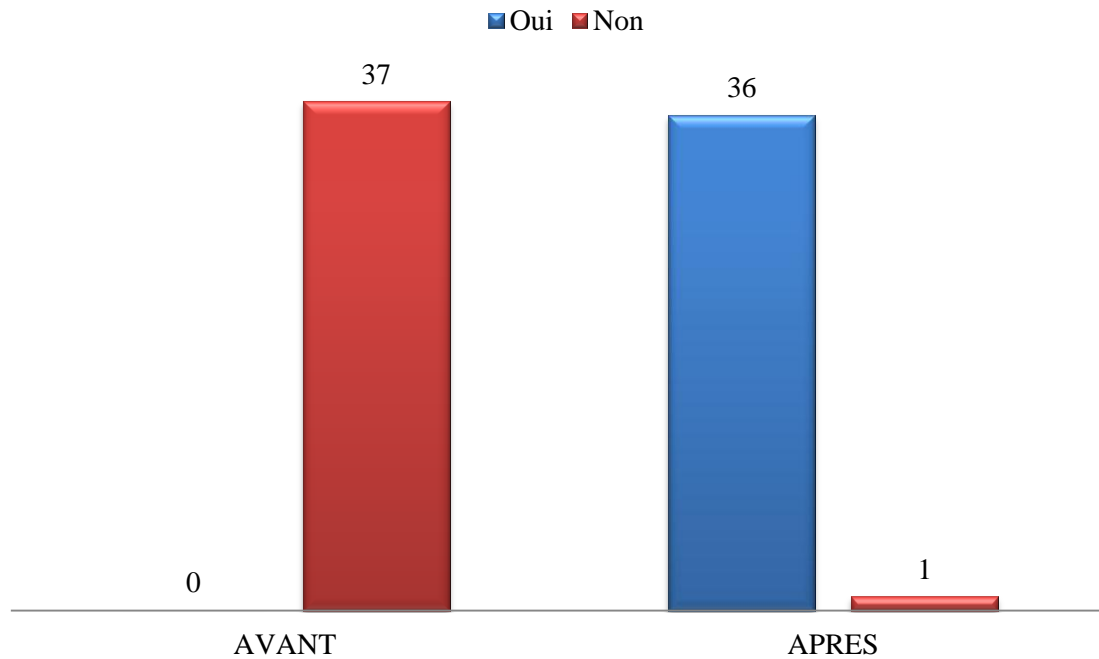


Figure 72 : Evaluation des connaissances des contre-indications alimentaires avant et après l'éducation thérapeutique

Les résultats de l'évaluation des connaissances des contre-indications alimentaires réalisée avant l'éducation thérapeutique étaient les suivants : aucun patient n'avait une idée sur les aliments contre-indiqués avec son traitement et 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique, les résultats sont les suivants : 36 patients arrivent à citer les contre-indications alimentaires soit 95% de l'échantillon contre 1 patient qui ne s'en souvenait pas. 1 patient était perdu de vue.

Le test de Khi deux de Mc Nemar n'a pas pu être réalisé du fait de l'absence de patients connaissant les contre-indications alimentaires avant.

3.3.2.5. Respect de la durée entre les prises

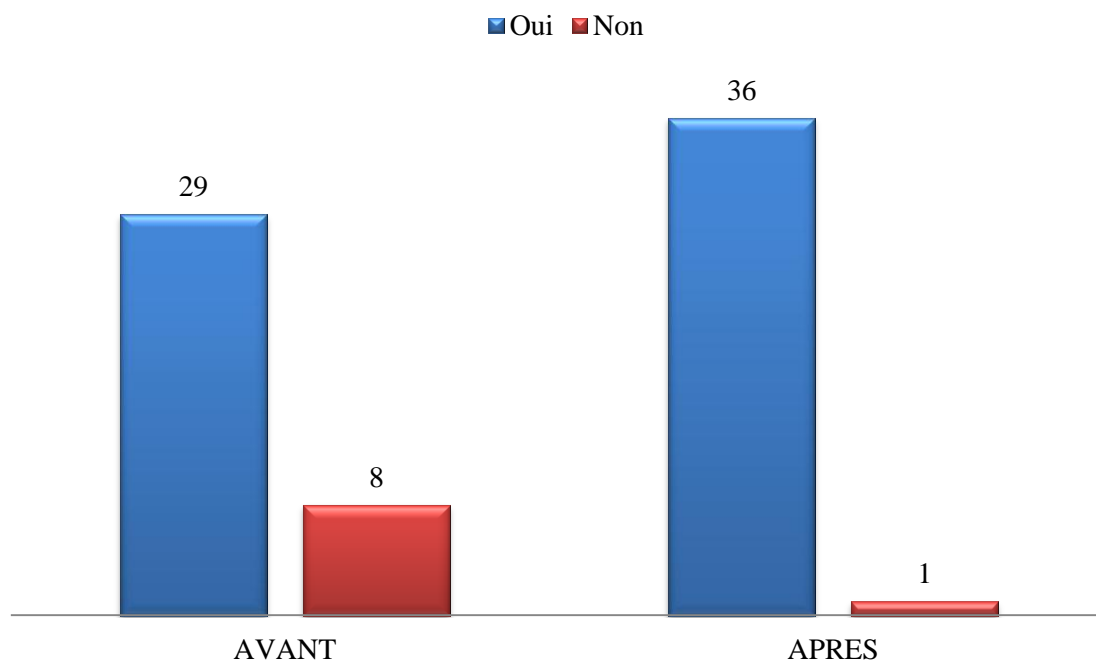


Figure 73 : Evaluation du respect de la durée entre les prises avant et après l'éducation thérapeutique

L'évaluation du respect de la durée entre les prises médicamenteuse réalisée avant l'éducation thérapeutique a montré les chiffres suivants : 29 patients affirmaient respecter la durée soit 76% de l'échantillon contre 8 patients qui ne la respectaient pas soit 21%. 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique des patients, nous avons obtenu les chiffres suivants : 36 patients disent respecter la durée entre les prises médicamenteuses soit 95% de l'échantillon. 1 patient ne respecte pas cette durée et 1 patient est perdu de vue.

Test de Khi deux de Mc Nemar

L'évaluation du respect de la durée entre les prises médicamenteuses avant puis après l'éducation thérapeutique a révélé une différence statistiquement non significative : $p= 0,016$ avec un risque d'erreur de 1%.

3.3.2.6. Hygiène des mains lors de la manipulation des comprimés

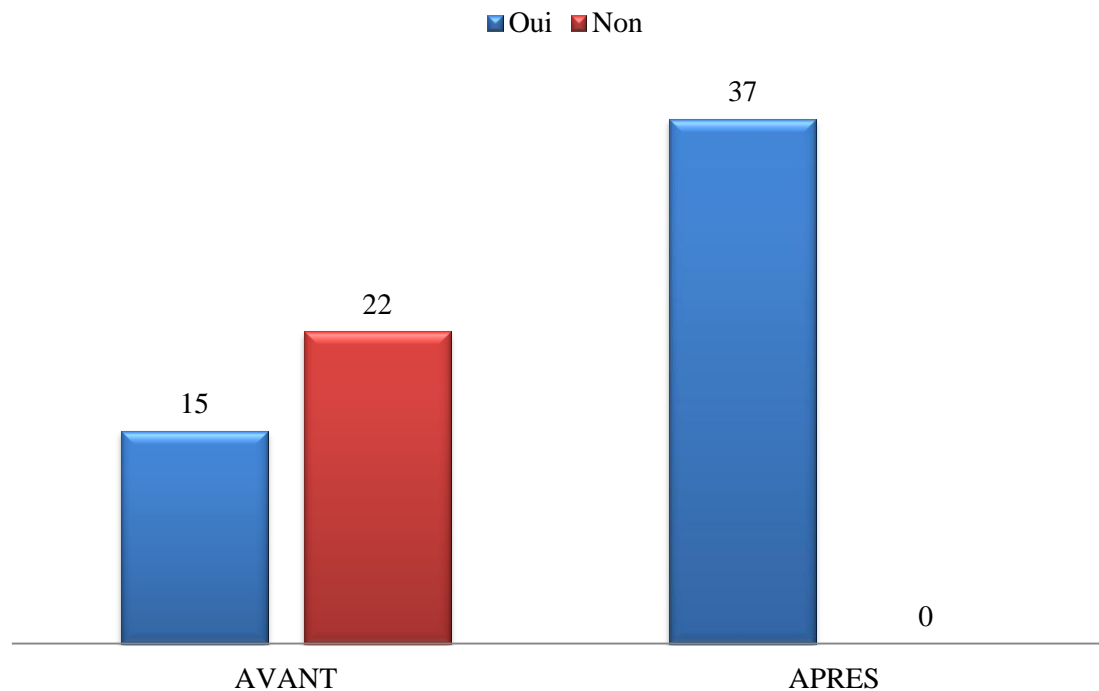


Figure 74 : Evaluation du respect de l'hygiène des mains lors de la manipulation des comprimés avant et après l'éducation thérapeutique

L'évaluation du respect de l'hygiène des mains lors des prises médicamenteuses réalisée avant l'éducation thérapeutique était les suivants : 15 patients affirment avoir une bonne hygiène des mains soit 39% de l'échantillon contre 22 patients qui ne l'ont pas soit 58% de l'échantillon. 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique les résultats de la même évaluation étaient les suivants : 37 patients disent avoir une bonne hygiène des mains soit 97% de l'échantillon. Aucun patient n'affirme le contraire et 1 patient est perdu de vue.

3.3.2.7. Modalités de prise

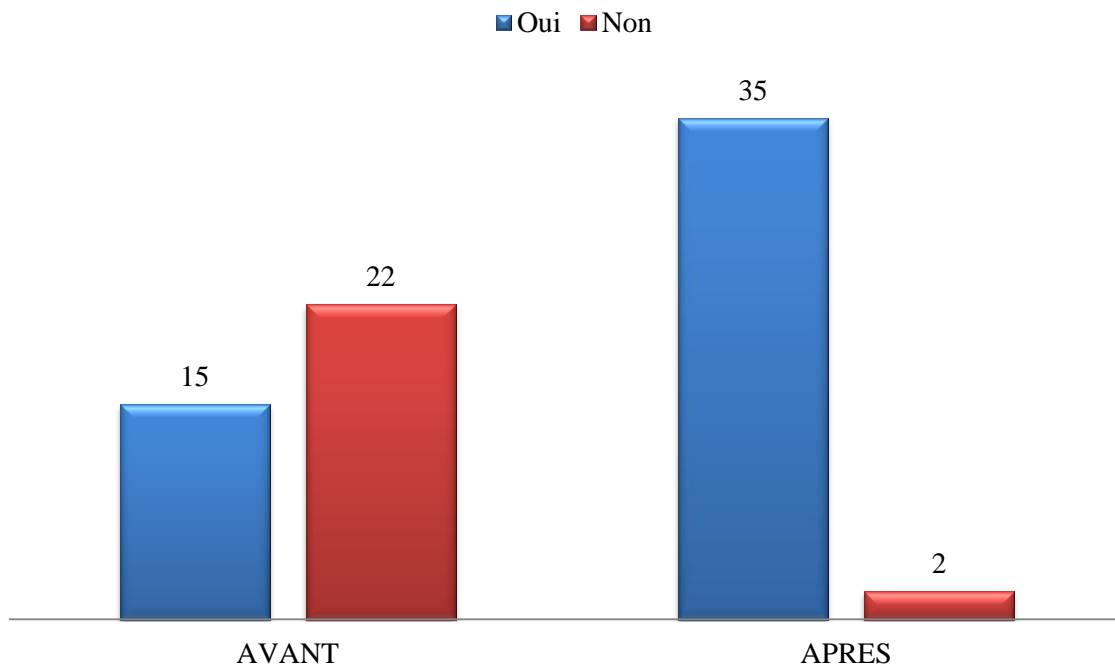


Figure 75 : Evaluation de la connaissance des modalités de prise avant et après l'éducation thérapeutique

L'évaluation de la connaissance des modalités de prise réalisée avant l'éducation thérapeutique a donné les résultats suivants : 15 patients connaissaient les modalités de prise soit 39% de l'échantillon contre 22 patients qui ne les connaissaient pas soit 58% de l'échantillon. 1 patient était perdu de vue.

Après l'éducation thérapeutique, la même évaluation a donné les résultats suivants : 35 patients connaissent les modalités de prise soit 92% de l'échantillon contre 2 patients qui ne s'en souvenaient pas soit 5% de l'échantillon. 1 patient est perdu de vue.

Test de Khi deux de Mc Nemar

Le test de Khi deux de Mc Nemar a permis de montrer une différence significative après notre intervention par la séance d'éducation thérapeutique, avec un $p = 0.0001$ et un risque d'erreur de 0.01.

3.3.3. Evaluation de l'échelle de Duke

L'échelle de Duke qui permet d'évaluer le profil psychologique des patients nous a permis d'obtenir les résultats suivants et ce en utilisant qu'une partie de cet outil (7 questions sur 17).

37 patients de notre échantillon ont été soumis aux 7 premières questions l'échelle de Duke et 1 patient a été perdu de vue. Les résultats de cette évaluation sont les suivants :

Tableau V : Moyenne des notes obtenues par les patients soumis à l'échelle de Duke

Questions	1	2	3	4	5	6	7
Moyenne des notes des patients	1,77	1,47	1,61	1,25	1,055	1,83	1,86

Score de santé perçue de notre échantillon = moyenne des notes de la question 3 x 50 soit $1,61 \times 50 = 80$

Score d'estime de soi de notre échantillon : s'obtient en multipliant par 10 la somme des moyennes des points obtenus aux questions 1, 2, 4, 6 et 7. Soit $(1,77+ 1,47+ 1,25+ 1,83+ 1,86) \times 10 = 82$

3.3.4. Evaluation de la satisfaction des patients

3.3.4.1. Lieu de la séance

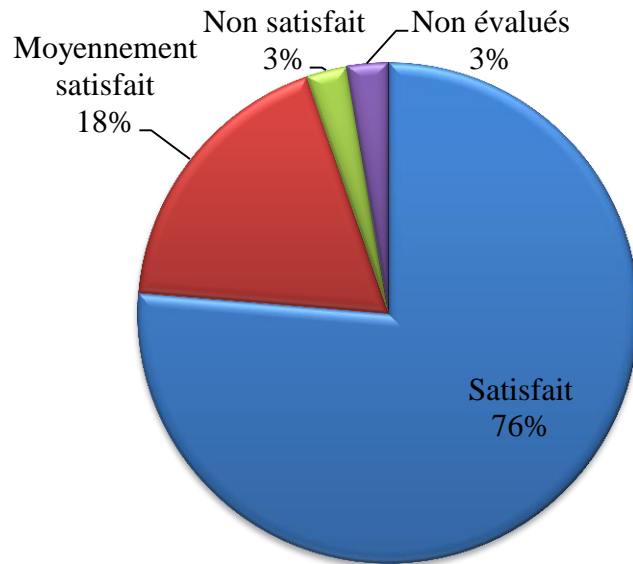


Figure 76 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport au lieu des séances

Dans notre échantillon, 76% des patients affirment être satisfaits du lieu des séances de rencontres, ce qui représente 29 patients, 18% des patients sont moyennement satisfaits soit 7 patients et 1 patient déclare ne pas être satisfait du lieu de la séance. 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.2. Date et horaire de la séance

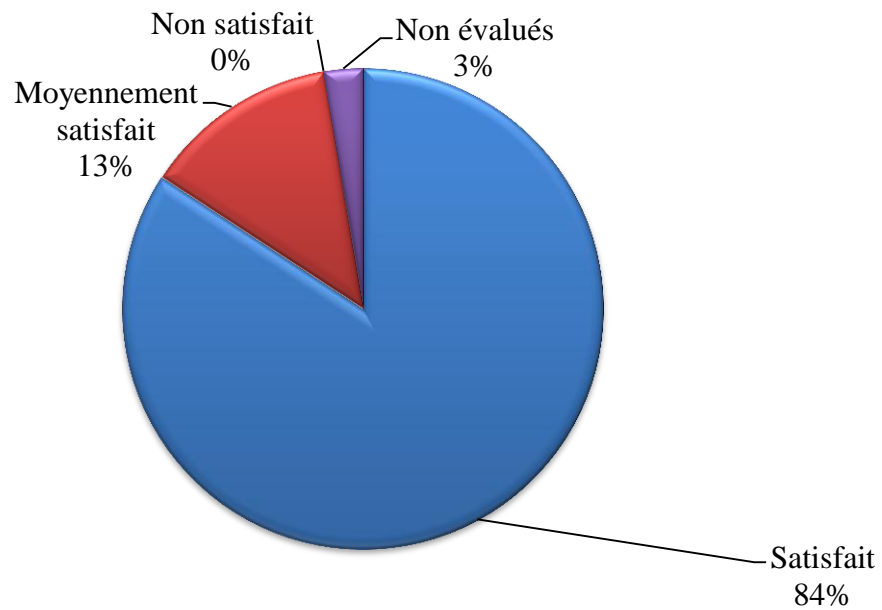


Figure 77 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport à la date et les horaires des séances

84% des patients de notre échantillon sont satisfaits de la date et des horaires des séances soit 32 patients contre 13% qui sont moyennement satisfaits soit 5 patients. Aucun patient n'est insatisfait de la date et des horaires des séances et 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.3. Durée de la séance

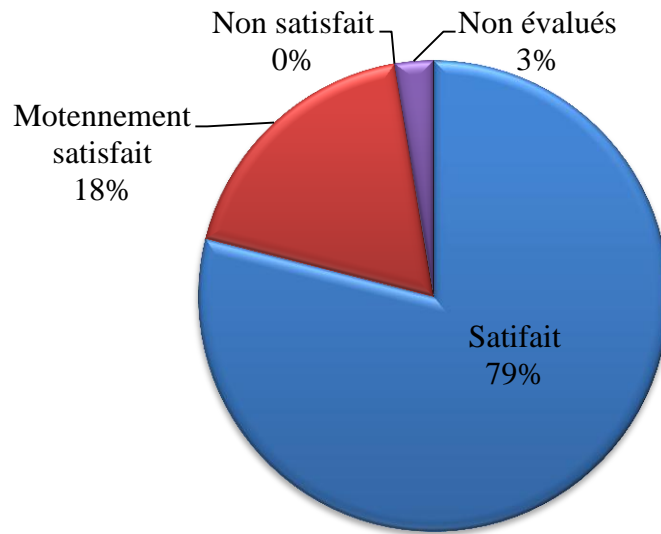


Figure 78 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport à la durée des séances

79% des patients de notre échantillon sont satisfaits de la durée des séances, ce qui correspond à 30 patients, 18% sont moyennement satisfaits soit 7 patients, aucun patient ne déclare être insatisfait de la durée et 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.4. Les informations données par le pharmacien d'éducation thérapeutique

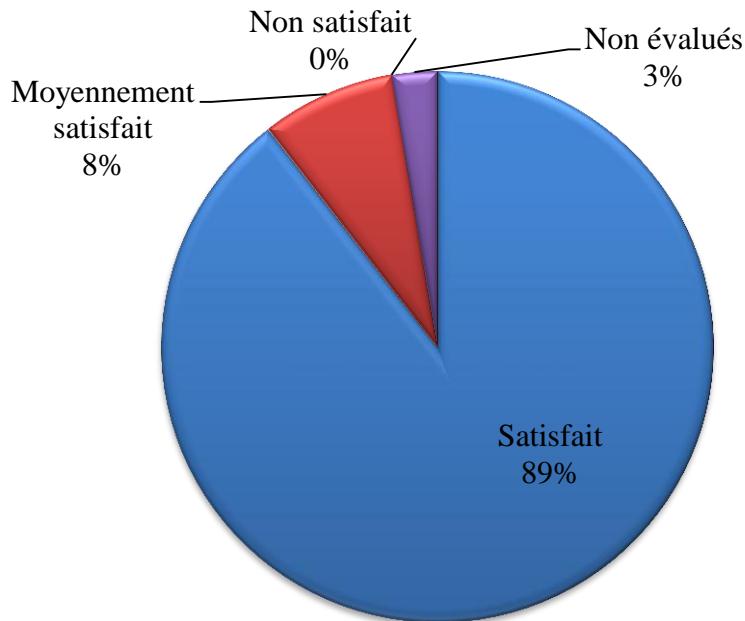


Figure 79 : Répartition des patients selon leur satisfaction par rapport aux informations données par le pharmacien d'éducation thérapeutique

89% des patients de notre échantillon, soit 34 patients, sont satisfaits des informations partagées par le pharmacien lors des séances d'éducation thérapeutique. 8% (3 patients) en sont moyennement satisfaits. Aucun patient n'est insatisfait vis à vis des informations partagées et un patient est perdu de vue.

3.3.4.5. Apport de nouvelles informations

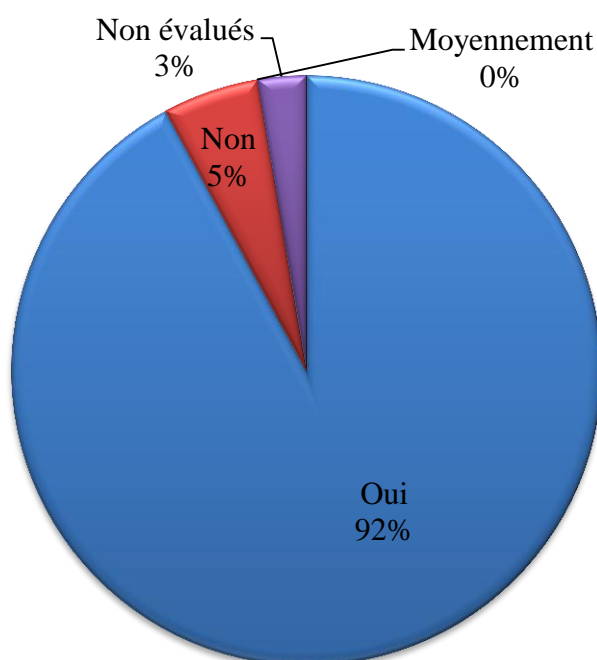


Figure 80 : Répartition des patients selon est-ce que les séances leur ont apporté de nouvelles informations ou pas

Après avoir bénéficié des séances d'éducation thérapeutique, 92% des patients affirment avoir appris de nouvelles informations. Soit 35 patients contre 2 patients qui affirment le contraire soit 5% des patients et. 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.6. Application des recommandations dans la vie quotidienne

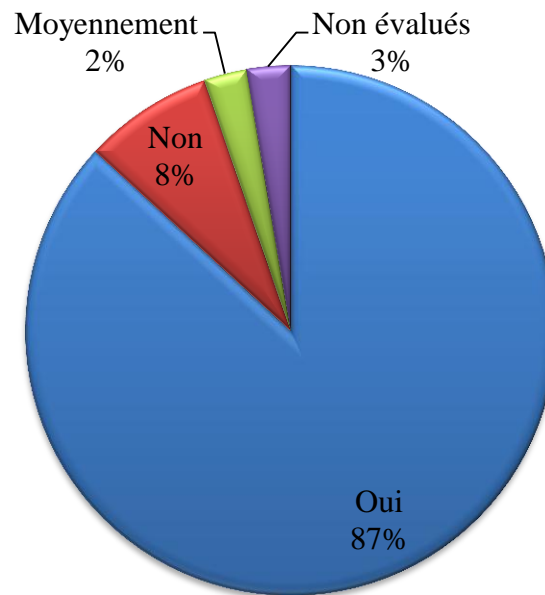


Figure 81 : Répartition des patients selon ce qu'ils pensent de l'application des recommandations dans la vie quotidienne

87% des patients de notre échantillon (soit 33 patients) pensent que les recommandations données par le pharmacien d'éducation thérapeutique sont facilement applicables à leur vie quotidienne. 8% des patients (soit 3 patients) pensent que ces recommandations sont difficilement voire inapplicables à leur vie quotidienne. 1 patient pense que ces recommandations sont moyennement applicables dans la vie quotidiennes et 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.7. Séance d'éducation thérapeutique

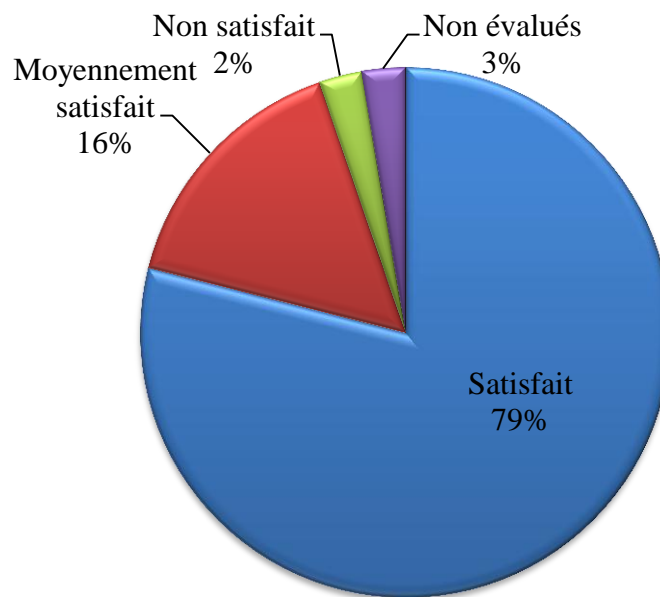


Figure 82 : Répartition des patients selon leur avis par rapport à l'organisation globale des séances d'éducation thérapeutique

Dans notre échantillon, 79% des patients déclarent être globalement satisfaits de la séance d'éducation thérapeutique ce qui correspond à 29 patients, 16% des patients en sont moyennement satisfaits soit 7 patients, 1 patient est insatisfait de la séance d'éducation thérapeutique et 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

3.3.4.8. Points positifs sur les séances

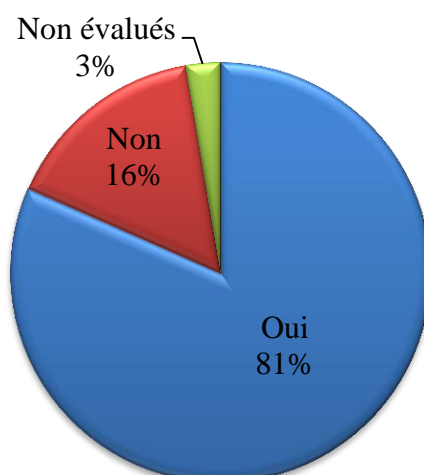


Figure 83 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont cité des points positifs sur les séances ou pas

81% des patients de notre échantillon ont eu un avis positif sur les séances d'éducation thérapeutique soit 31 patients contre 16% des patients qui n'ont donné aucun avis positif sur les séances soit 6 patients et 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

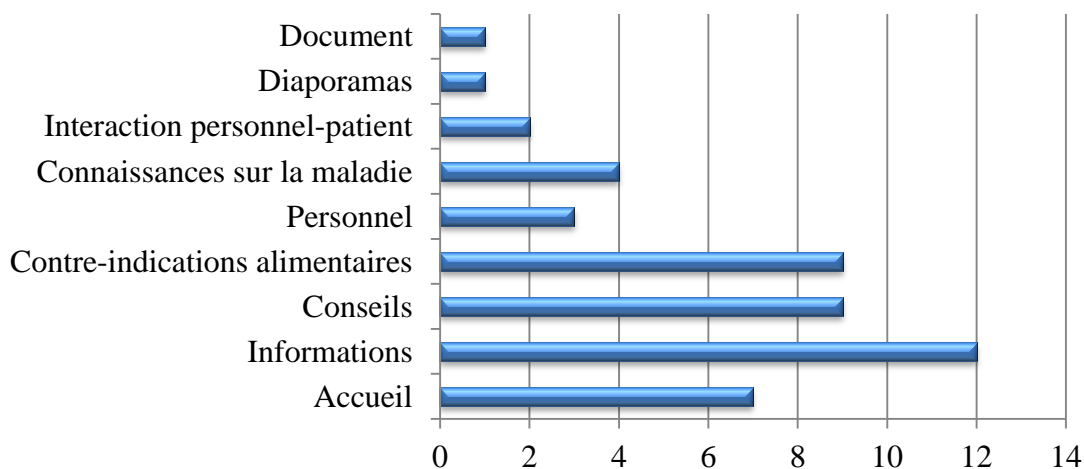


Figure 84 : Les différents points positifs sur les séances d'éducation thérapeutique

Parmi les points positifs cités par les patients, les informations données par le pharmacien ont été citées 12 fois, les conseils ont été cités 9 fois, les contre-indications alimentaires ont également été citées 9 fois, l'accueil des patients a été cité 7 fois et les connaissances sur la maladie ont été citées 4 fois.

Les autres propositions comme le personnel, l'interaction personnel-patient, les diaporamas et les documents ont été cités de 1 à 3 fois.

Au total nous avons cumulé 48 points positifs sur les séances d'éducation thérapeutique citées par 31 patients.

3.3.4.9. Points négatifs sur les séances

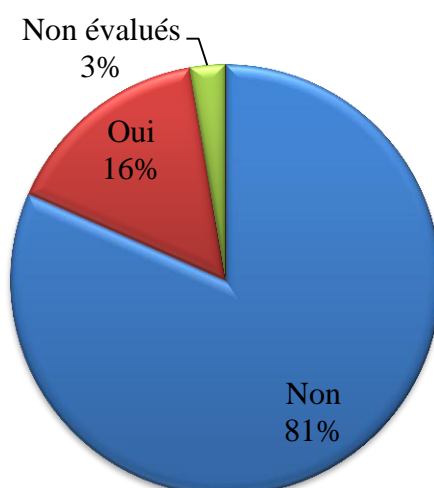


Figure 85 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont donné des points négatifs sur les séances ou pas

81% des patients de notre échantillon n'ont pas donné de points négatifs sur les séances d'éducation thérapeutique soit 31 patients contre 16% qui ont des avis négatifs sur ces séances ce qui correspond à 6 patients. 3% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

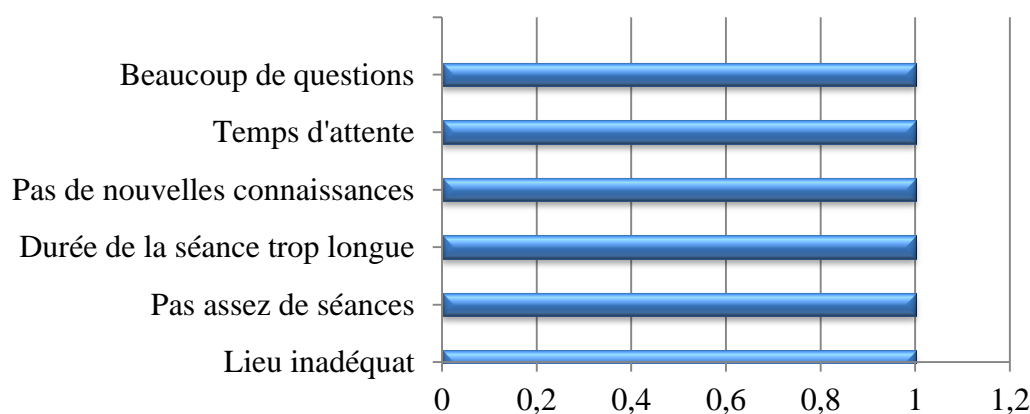


Figure 86 : Les différents points négatifs cités par nos patients à propos des séances d'éducation thérapeutique

Les différents points négatifs sur les séances d'éducation thérapeutiques ont été cités chacun 1 fois par nos patients et englobaient : le temps d'attente et la durée de la séances un peu trop longs, le nombre de séances n'était pas suffisant, le fait qu'il y ait eu beaucoup de questions, le fait qu'il n'y ait pas eu de nouvelles connaissances et le fait que le lieu était encombré par le personnel de la pharmacie.

Au total, nous avons cumulé 6 points négatifs sur notre programme d'ETP cités par 6 patients.

3.3.4.10. Suggestions des patients

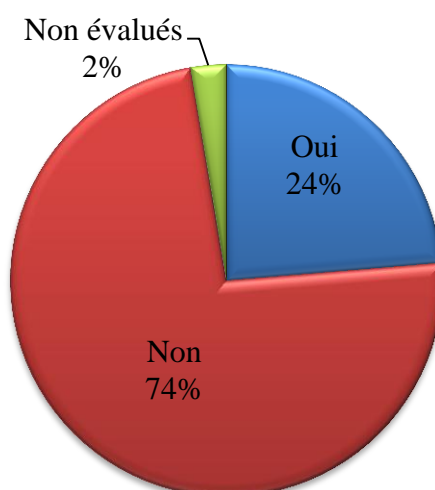


Figure 87 : Répartition des patients selon est-ce qu'ils ont cité des suggestions ou pas

24% des patients de notre échantillon ont proposé des suggestions pour l'amélioration du programme d'éducation thérapeutique soit 9 patients, contre 74% qui n'ont donné aucun avis soit 28 patients. 2% sont non évalués correspondant à un patient perdu de vue.

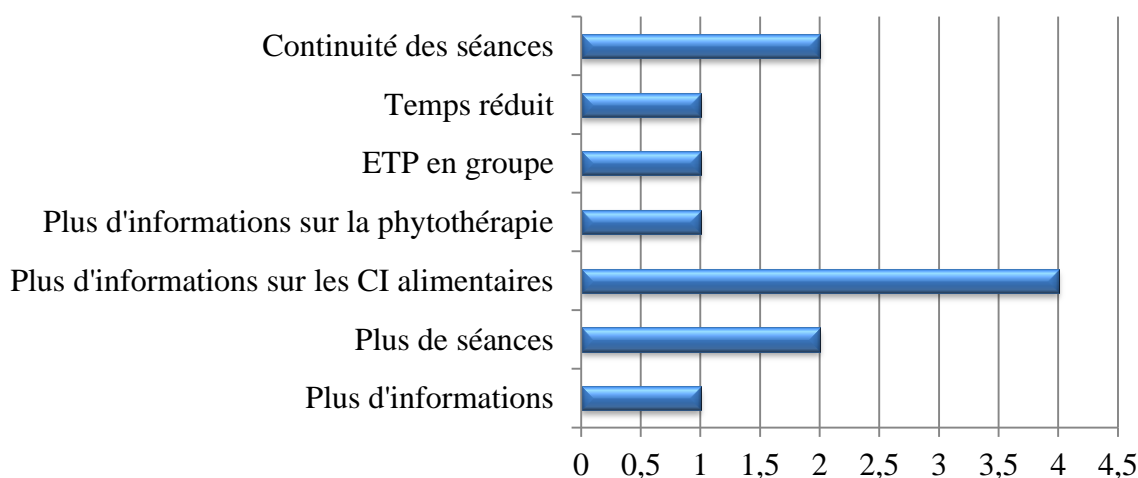


Figure 88 : Les différentes suggestions des patients par rapport aux séances d'ETP

Parmi les suggestions proposées par nos patients à propos des séances d'éducation thérapeutique, avoir plus d'informations sur les contre-indications alimentaires a été cité 4 fois, organiser plus de séances a été proposée 2 fois, avoir une continuité de séances d'éducation thérapeutique a également été cité 2 fois, les autres suggestions comme réduire le temps des séances, proposer des séances d'ETP en groupe, donner plus d'informations générales et apprendre plus sur la phytothérapie ont toutes été citées 1 fois.

Au total nous avons cumulé 12 suggestions à propos de l'amélioration de notre programme d'éducation thérapeutique proposées par 9 patients.

CHAPITRE
4
DISCUSSION

Données épidémiologiques

La répartition de la population selon l'âge est homogène, puisque la médiane et la moyenne d'âge se confondent. Ainsi, l'âge médian est de 49 ans concordant avec l'étude épidémiologique menée entre 2010 et 2014 sur une population Algéro-Tunisienne [119] et il est inférieur à celui décrit dans la littérature (60 ans au diagnostic) [120]. Notre population est à prédominance féminine alors qu'elle est masculine dans la littérature. Ce résultat pourrait être expliqué par le nombre limité de patients LMC consultants au CHU de Tlemcen et aussi dû aux critères d'inclusions.

Données thérapeutiques

2 patients sur 5 avouent avoir recours à l'automédication à raison d'une fois par mois ; 2 patients sur 3 prennent de la phytothérapie et 7 patients sur 38 consomment des compléments vitaminiques. Suite à cette analyse nous avons intercepté 3 types d'interactions concernant l'automédication chez 5 patients.

Par conséquent, nous avons mis en place un dépliant destiné au pharmacien d'officine pour une meilleure collaboration et coordination dans la gestion de la thérapeutique des patients atteints de LMC.

Plus d'un patient sur 2 a une pathologie chronique associée à son LMC. Nous avons identifié 4 types d'interactions chez 8 patients dont 3 concernaient des traitements chroniques incontournables. Les situations que nous avons à gérer sont citées ci-dessous :

- Des risques hémorragiques majeurs peuvent apparaître chez les patients sous AVK en association aux ITK. Plusieurs situations peuvent perturber la thérapeutique de ces patients. Telle qu'une mauvaise observance aux traitements, une modification de posologies ou une mise en fenêtre thérapeutique des patients sous ITK peuvent perturber les concentrations de l'acénocoumarol chez le patient que nous avons reçu en entretien pharmaceutique.
- Les 3 patients sous metformine pourraient voir l'efficacité de leurs ITK perturbée dans le cas où le médecin de ville changerait la posologie de leur antidiabétique oral.
- Les 3 patients sous atorvastatine doivent être suivis de très près par leur médecin de ville dans le cas d'un changement de posologie des ITK. En effet, toute modification de dose de traitement anti LMC pourrait modifier la concentration sanguine de cet

hypocholestérolémiant et par conséquent engendrer des troubles hépatiques. D'où la nécessité de bilans réguliers chez ces patients.

- La prise continue d'ibuprofène chez un patient sous Imatinib pourrait être source de complications majeures chez ce patient. En effet une augmentation des concentrations sanguines de l'AINS en association avec cet ITK pourrait entraîner des ulcères gastroduodénaux, des pics tensionnels et une atteinte rénale.

Suite à ces constats, un outil servant de lien avec les médecins de ville qui suivent les patients atteints de pathologies chroniques est mis en place. C'est sous forme d'un dépliant médecin et d'une fiche d'intervention pharmaceutique auprès du médecin de ville qu'une bonne collaboration est assurée.

La fiche d'intervention pharmaceutique auprès du médecin de ville permet au pharmacien hospitalier d'intervenir, en cas de détections de problèmes pharmaco-thérapeutiques pour émettre un avis pharmaceutique. Le médecin qui consultera cette fiche mettra sa décision thérapeutique (augmentation, diminution de la dose ou substitution du médicament) sur cette dernière qui sera amenée à être archivée dans le dossier hospitalier du patient.

Pour ce qui est du dépliant médecin, une liste de médicaments susceptibles d'interagir avec les ITK est reportée sur ce document.

Du fait de l'existence de certains patients qui consomment jusqu'à 7 classes médicamenteuses différentes, la fiche d'intervention pharmaceutique auprès du patient a permis de reprendre toutes les conditions d'utilisation de l'ensemble de leurs thérapeutiques à savoir : conservation, modalités de prises, ...

4 patients sur 5 déclarent avoir eu des effets indésirables des ITK décrits dans leurs RCP. L'œdème est l'effet indésirable le plus fréquent dans notre population ce qui concorde avec une étude réalisée en France [121] et qui fait sortir cet effet indésirable en première position. Par contre, le taux d'apparition de cet œdème est beaucoup plus important dans notre population, 24% à l'inverse des 8% retrouvés dans l'étude française [121]. Cette différence pourrait être expliquée par l'hygiène de vie, l'alimentation, la sédentarité et le climat plus chaud dans notre pays. Une étude plus approfondie serait nécessaire pour confirmer ces hypothèses.

Le deuxième effet le plus constaté dans notre population a été la survenue de crampes ce qui n'est pas le cas de l'étude Française citée plus haut. En effet, 3% des patients de cette étude

Française avaient des crampes, 4^{ème} effet indésirable constaté, contre 16% dans notre échantillon de patients.

Par ailleurs, une asthénie fréquente (2^{ème} effet indésirable) été observé chez les patients du CHU Tlemcen. Chose étonnante, cet effet n'a pas été décrit dans l'étude française ce qui nous laisse penser que cet état est probablement dû à l'environnement social dans lequel vivent nos patients cancéreux.

En revanche, les éruptions cutanées occupant le 3^{ème} rang des effets indésirables constatés dans notre population sont décrites de la même manière dans l'étude française. Elles sont plus fréquentes dans notre échantillon 11% contre 4% dans la population française.

La gestion et le ressenti des effets indésirables diffèrent d'un patient à un autre, ce qui explique l'importance des fiches médicaments qui accompagnent ces patients dans la gestion adéquate de ces effets indésirables et de leur permettre de connaître les conduites à tenir en cas de survenus. Vu la particularité des ITK, la deuxième partie des fiches décrit aux patients les bons usages de ces molécules pour la protection de leurs entourages.

Le recto de la fiche d'intervention pharmaceutique auprès du médecin de ville permettra aussi aux médecins d'avoir un meilleur aperçu sur l'évolution de ces effets indésirables.

50% de nos patients sont résistants ou intolérants à l'Imatinib ce qui pourrait laisser supposer une mauvaise utilisation de ces médicaments et de remettre en cause le niveau d'adhérence des patients aux ITK puisque 8 patients sur 10 ont des problèmes d'observance. Les séances d'ETP et les outils d'éducation pourraient ainsi corriger ces problèmes.

Données sur les connaissances

80% des patients avaient une mauvaise connaissance sur leur maladie avant les séances d'ETP. Le niveau d'instruction de ces patients, soit 80% de cet échantillon, pourrait expliquer ce constat. Ce qui laisse supposer que ces malades ont besoin de plus de temps d'apprentissage et qui ne pourrait être assuré que par des séances d'ETP en complément à ce que communiquent les médecins hématologues.

Avant notre intervention, 1 patient sur 4 ne connaissait pas les éléments basiques de sa maladie encore moins les informations pratiques sur la bonne utilisation de leurs médicaments (3 patients sur 5). Une information claire, simple et continue dans le temps via un support que peut avoir un patient sur lui a été résumée dans un livret thérapeutique.

Cet outil accompagne le patient et/ou son entourage durant sa maladie. Ce livret, en plus d'être informatif, permet de sensibiliser les patients sur le respect de leurs rendez-vous avec le médecin hématologue pour une meilleure efficacité du traitement.

Données sur l'éducation thérapeutique

L'observance de notre population a sensiblement évoluée après les séances d'ETP. Le taux de bonne observance a augmenté de 5 à 15 patients. A l'inverse, le nombre de patients qui avaient une mauvaise observance a baissé de 14 à 2 patients. Ces chiffres, montre l'impact direct positif des séances d'ETP sur l'amélioration de l'observance des patients. Une étude canadienne [82] d'éducation thérapeutique pour des patients asthmatiques a montré des résultats similaires à ceux retrouvés dans notre étude.

Notre étude démontre les avantages de la mise en œuvre du programme d'éducation thérapeutique pour améliorer les connaissances des patients concernant leur maladie, le mode d'action du médicament, la gestion des effets indésirables et les modalités de prises.

Tous les patients atteints de LMC au sein du service d'hématologie clinique au sein du CHU de Tlemcen ont pu comprendre et intégrer les informations concernant l'hygiène des mains et les contre-indications alimentaires. L'impact des séances d'ETP sur ces deux éléments n'a pas pu être établi du fait de l'impossibilité de calculer de signification par le biais du test de Mc Nemar.

La majorité des patients suivaient les bonnes recommandations sur le respect de la durée entre les prises avant les séances d'ETP. Les médecins ayant sensibilisé l'ensemble de leurs patients, quant à ces recommandations, ceci pourrait expliquer la non influence de l'ETP sur ce point.

Pour l'évaluation de la qualité de vie, selon l'échelle de Duke, le score obtenu pour « la santé perçue » par ces patients est de 80. Il est supérieur à celui qu'avait relevé Emmanuelle DESMOTS [117], score de 68, au CHU de Nancy pour des patients atteints de VIH. Cette différence de scores pourrait s'expliquer par une différence d'impact de chaque maladie sur les patients concernés.

A l'inverse, le résultat « d'estime de soi », score de 82, est proche à celui obtenu par ces même patients atteints de VIH qui était de 86.

Ayant décidé d'introduire le profil de Duke vers la fin de notre étude, la comparaison avant/après des scores, n'a pas pu être réalisée.

Données sur la satisfaction des patients

Notre programme d'éducation thérapeutique ne pouvait pas être imaginé sans évaluation de cette démarche par les patients concernés.

Il ressort de cette évaluation les points suivants :

- Le lieu : globalement, les patients ont apprécié à hauteur de 76 % ce qui se rapproche aux 71% trouvés par Emmanuelle DESMOTS au CHU de Nancy. Les patients de notre étude n'avaient pas d'exigences importantes. En effet, l'endroit dans lequel nous recevions les patients été exigü avec une présence gênante du personnel du service.
- Date et horaires : notre étude a montré une meilleure notation des patients, 84% contre 79%, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que nous concordions ces rendez-vous avec celle du médecin.
- Apport de nouvelles informations : 92% des patients de notre échantillon admettent avoir reçu de nouvelles informations durant ces séances d'ETP contre 86% des patients du CHU de Nancy [117]. Notre résultat pourrait être expliqué par la simplification et la vulgarisation des notions apportées aux malades en utilisant des termes faciles tels que : sang blanc (globules blanc), cellule maman (cellules souche), cellules filles (cellules sanguines) ...
- Applications des recommandations dans la vie quotidienne : il nous a paru intéressant de savoir si les recommandations données par les séances d'ETP étaient applicables ou pas à la vie quotidienne du patient. 87% des malades de notre échantillon ont répondu qu'ils pouvaient s'y conforter et 86% dans l'étude française du CHU de Nancy [117].
- Durée des séances : 79% des patients de notre échantillon ont été satisfaits contre 64% des patients de l'étude réalisée au CHU de Nancy du fait que certains patients de cette étude ont trouvé la séance un peu trop longue. Malgré le fait que la durée des entretiens dans les deux études avoisinait les 30 minutes, il apparaît que les patients Français sont plus pressés.
- Pertinence des informations communiquées et séances globales : L'étude réalisée par Emmanuelle DESMOTS a montré de meilleurs résultats quant à la satisfaction des patients par rapport à la pertinence des informations communiquée (100% des patients

ont été satisfaits). Il n'a pas été de même pour notre étude où 89% des patients disent avoir apprécié les informations. Ceci pourrait être expliqué par le fait que le programme d'ETP organisé, depuis des années au sein du service de Maladies Infectieuses du CHU de Nancy, est beaucoup plus optimal avec une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues déjà formés à l'ETP.

- Avis et propositions des patients : une majorité des patients inclus dans notre étude ont apprécié cette démarche d'ETP et les informations y afférant. Ces mêmes patients, ont émis des propositions concrètes pour une amélioration de ces séances d'ETP parmi lesquelles nous citerons :
 - L'ETP en groupe : cette proposition est difficilement réalisable avec les difficultés du terrain à savoir un manque d'espace dédié à ce genre de programmes, la disponibilité de plusieurs patients à la même date est difficilement planifiable, et une équipe stable et formée pour cette mission.
 - Continuité du programme : une implication de la direction et des équipes soignantes est nécessaire pour assurer cette continuité du programme. Et à ce jour, malheureusement il est difficilement envisageable de le faire.

LIMITES DE L'ETUDE

Les limites de notre étude sont le nombre de la population étudiée qui ne nous a pas permis d'effectuer des test statistiques sur certains paramètres.

A cela s'ajoute des éléments qui ont constitué des obstacles à notre intervention comme le manque d'un espace adapté à une telle démarche et qui peut biaiser les réponses de ces patients.

Les documents destinés aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients devraient être évalués et par manque de temps, cette étape n'a pas pu être réalisée.

Une démarche statistique plus puissante pourrait être envisagée en comparant un groupe exposé à un autre groupe non exposé d'un autre CHU en Algérie.

CONCLUSION

Notre étude a montré que des séances d'ETP menées par des pharmaciens ont permis d'aboutir à des résultats impactant sur l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement ; Une meilleure compréhension sur leurs médicaments, les risques d'interactions médicamenteuses et alimentaires.

Les patients de cette étude, ayant bien accueillis cette démarche de soins, ces séances d'ETP doivent être formalisées dans un centre hospitalier avec des équipes formées et dédiées à cette mission.

Le pharmacien, spécialiste du médicament, a tout son rôle à jouer dans cette approche de sécurisation des soins et cela en s'impliquant beaucoup plus avec les équipes soignantes. Il pourra faire éviter l'apparition d'évènements indésirables chez ces patients et donc participer à une économie de santé tout en gardant une bonne qualité de soins thérapeutiques.

Les entretiens avec les patients ont permis de déceler des besoins en informations thérapeutiques. Par conséquent, les outils que nous avons élaborés répondent à des attentes aux questionnements que peuvent avoir ces malades ainsi que les professionnels de santé qui les suivent en ville (médecins et pharmaciens). Ces outils vont permettre de créer un lien ville-hôpital nécessaire à toute prise en charge thérapeutique.

En effet, l'implication du pharmacien d'officine, qui pourrait se voir rétrocéder ces médicaments en ambulatoire, doit avoir une meilleure connaissance sur les ITK et leur risque d'interactions avec les autres traitements (chronique, phytothérapie et l'automédication).

Pour ce qui est du médecin de ville, il est directement confronté à ces problématiques via ces patients et donc les documents qui lui ont été destinés vont l'aider à une meilleure sécurisation de la thérapeutique.

La généralisation du programme d'ETP pour les patients atteints de LMC en phase chronique ainsi que les outils d'information serait intéressant de le faire à l'ensemble des CHU d'Algérie. Pour cela, une proposition à la société Algérienne d'Hématologie et de transfusion sanguine (SAHTS) a été transmise lors du congrès maghrébin, qui s'est tenu du 26 au 28 mai 2016, au groupe LMC pour étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Harieche F, Abdennebi N, Boukhemia F, Zerhouni F, Hamladji R-M. Evaluation de la réponse cytogénétique après traitement à l'imatinib dans la LMC en phase chronique. *Revue algérienne d'hématologie* n°3. Septembre 2010 : 26-30.
2. Abdennebi N, Boukhemia F, Harieche F, Zerhouni F, Hamladji R-M. Traitement par imatinib de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique « étude sur 103 patients ». *Revue algérienne d'hématologie* n°3. Septembre 2010 : 32-35.
3. Zhang B, Li M, Mc Donald T, Holyoake TL, Moon RT, Campana D, Shultz L, Bhatia R. (2013). Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt- β -catenin signaling. *Blood journal*. 2013 ; 121 : 1824-1838.
4. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood journal*. 2008 ; 112 : 4808-4817.
5. Nasr R, Bazarbachi A. Chronic myeloid leukemia : “Archetype” of the impact of targeted therapies. *Pathologie Biologie*. 2012 ; 60 : 239–245.
6. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood journal*. 2012 ; 119 : 1821-1830.
7. Société française d'hématologie. Référentiel. 2009.
8. Djaouadi-Lahlou K. Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. A propos 1927 cas (1994 – 2009). *Revue algérienne d'hématologie* n°3. Septembre 2010 : 6-10.
9. Sharat Chandra H, Heistekamp NC, Hungerford A, Morrissette JJD, Nowell PC, Rowley JD, Testa JR. Philadelphia Chromosome Symposium: commemoration of the 50th anniversary of the discovery of the Ph chromosome. *Cancer Genetics*. 2011 ; 204 : 171-179.
10. Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bulletin du Cancer*. 2014 ; 101 : Pages 56-67.
11. Radivoyevitch T, Hlatky L, Landaw J, Sachs RK. Quantitative modeling of chronic myeloid leukemia: insights from radiobiology. *Blood journal*. 2012 ; 119 : 4363-4371.
12. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP. Leucémie myéloïde chronique (LMC). Précis d'hématologie et d'oncologie. Springer-Verlag France, Paris 2011 ; 444-452.

13. Leguay T, Mahon F-X. Chronic myelogenous leukaemia. *EMC-Hématologie 2*. 2005 ; 187–205.
14. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999 ; 341: 164-172.
15. Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in oncology*. 2014 ; 4 : 1-21.
16. Panjarian S, Jacob RE, Chen S, John R. Engen JR, Smithgall TE. Structure and dynamic regulation of abl kinases. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc*. 2013 consulté le 31 janv 2016.
17. O'Hare T, Zabriskie MS, Eide CA, Agarwal A, Adrian LT, You H, Corbin AS, Yang F, Press RD, Rivera VM, Toplin J, Wong S, Deininger MW, Druker BJ. The BCR-ABL^{35INS} insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood journal*. 2011 ; 118: 5250-5254.
18. Roche-Lestienne C, Mahon F-X, Preudhomme C. Origines de la résistance au traitement par imatinib mésylate : un exemple riche d'enseignements. *MEDECINE/SCIENCES*. 2004 ; 20 : 1125-1130.
19. Boutayeb S, Zakkouri F.Z, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb A, Boutayeb W, Mrabti H, Errihani H. Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie Biologie*. 2012 ; 60 : 229-233.
20. Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B, Bocq Y, Fumagalli G. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2013 ; 28 : 201-206.
21. Fernández-Medarde A, Santos E Kill. Ras in Cancer and Developmental Diseases. *Genes & Cancer*. 2011; 2 : 344–358.
22. Helgason VG, Karvela M, Holyoake TL. Kill one bird with two stones: potential efficacy of BCR-ABL and autophagy inhibition in CML. *Blood journal*. 2011 ; 118 : 2035-2043.
23. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians. *Korean Journal of Family Medicine*. 2015 ; 36(5) : 197 – 202.
24. Chronic myeloid leukemia [Internet]. Dynamed de EBSCO Publishing [Consulté le 18 Octobre 2015] Disponible sur <https://www.sndl.cerist.dz/> .
25. Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, Breccia M, Specchia G, Levato L, Abruzzese E, Rossi G, Iurlo A, Martino B, Pregno P, Stagno F, Cuneo A, Bonifacio M, Gobbi M,

- Russo D, Gozzini A, Tiribelli M, de Vivo A, Alimena G, Cavo M, Martinelli M, Pane F, Saglio G, Rosti G. on behalf of the GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*. 2015 ; 26 : 185–192.
26. Bachy E, Houot R. Leucémie myéloïde chronique. ECN en fiches hématologie, hématologie adulte et pédiatrique onco-hématologie 4^{ème} édition. 2016 : 173-177.
 27. Sinha SK, Sinha S, Mandal PK, Bhattacharyya NK, Pandey A, Gupta P. A comparative study of Hasford score and Sokal index in prognostication of the novo chronic myeloid leukemia patients and a search for new prognostic markers. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2013 ; 56 (3) : 216 – 220.
 28. Tulliez M. Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Revue francophone des laboratoires*. 2011 ; N°433 : 33- 40.
 29. Chronic myelogenous leukemia. NCCN Guidelines for patients. Version 1.2014.
 30. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia CML. Update 2013.
 31. Tulliez M. Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique : l'imatinib (Glivec) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. *Revue Française des Laboratoires* N ° 358. 2003 ; 45 – 50.
 32. Imatinib ou Glivec [Internet] Oncoprof.net [Consulté le 6 Janvier 2016]. Disponible sur <http://www.oncoprof.net/>
 33. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood journal*. 2005 ; 105 : 2640-2653.
 34. Résumé des caractéristiques du produit. Imatinib.
 35. Latagliata R, Breccia M, Carmosino I, Cannella L, De Cuià R, Diverio D, Frustaci A, Loglisci G, Mancini M, Santopietro M, Stefanizzi C, Volpicelli P, Vozella F, Alimena G. “Real-life” results of front-line treatment with Imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Research*. 2010 ; 34 : 1472–1475.
 36. Von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) : An emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treatment Reviews*. 2011 ; 37 : 291–299.
 37. Lamontanara AJ, Gencer EB, Kuzyk O, Hantschel O. Mechanisms of resistance to BCR-ABL and other kinase inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013 ; 1834 : 1449–1459.

38. Cell Biology promotion. Institut européen de chimie et de biologie. [Internet] [Consulté le 1 Janvier 2016]. Disponible sur <http://www.cellbiol.net/>
39. Balabanov S, Braig M, Brummendorf TH. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2014 ; 11 : 89-99.
40. Yang K, Fu L-W. Mechanisms of resistance to BCR–ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015 ; 93 : 277-292.
41. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MWN, Martinelli G, Müller MC, Radich JP, Shah NP. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2014 ; 38 : 10-20.
42. Couic-Marinier F, Pillon F. Traitement d'une leucémie myéloïde chronique. *Actualités pharmaceutiques n°547*. 2015 : 12-14.
43. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood journal*. 2011 ; 117 : 75-87.
44. Bouchet S. Relations pharmacocinétique pharmacodynamie des inhibiteurs de tyrosine kinases. *La Lettre du Pharmacologue n° 4*. 2010 ; 4 : 121-128.
45. Pinilla-Ibarz J, Flinn I. The expanding options for front-line treatment in patients with newly diagnosed CML. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012 ; 84 : 287-299.
46. MONOGRAPHIE DE PRODUIT ^{Pt}SPRYCEL (dasatinib). Bristol-Myers Squibb Canada Montréal, Canada. Date de révision : 26 novembre 2015.
47. Résumé des caractéristiques du produit Dasatinib.
48. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. SPRYCEL[®] (dasatinib) Tablet for Oral Use. Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543, USA. Date de révision 10. 2010.
49. Buxeraud J, Skrzypek A. Fiche médicaments sortant de la réserve hospitalière Sprycel[®] - dasatinib. *Actualités pharmaceutiques n° 471*. 2008 ; 49-52.
50. Brochure du laboratoire : Sprycel dasatinib. Bristol-Myers Squibb. Date de révision : Février 2009.
51. Faure S. Fiche pharmacothérapeutique pratique, inhibiteurs de Tyrosine Kinase. *Actualités pharmaceutiques n° 498*. 2010 ; 49-52.
52. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-Associated Vascular Events. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2012 ; 12 : 337-340.

53. Résumé des caractéristiques du produit. Nilotinib.
54. Xia B, Heimbach T, He H, Lin T. Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2012 ; 33 : 536–549.
55. NOVARTIS Oncologie. Nilotinib Guide d'information patient. Mise à jour Septembre 2013.
56. Camgoz A, Gencer EM, Ural AU, Baran Y. Mechanisms responsible for nilotinib resistance in human chronic myeloid leukemia cells and reversal of resistance. *Leukemia & Lymphoma*. June 2013 ; 54(6) : 1279–1287.
57. Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, Rosti G, Pinilla-Ibarz J, Jabbour E, Gillis K, Woodman RC, Blakesley RE, Giles FJ, Kantarjian HM, Baccarani M. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood journal*. 2011 ; 117: 5600-5606.
58. Vaid A. Nilotinib as first-line therapy for chronic myeloid leukemia. *Indian Journal Cancer*. 2011 ; 48 : 438- 445.
59. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, Kim D-W, Etienne G, Rosti G, De Souza C, Kurokawa M, Kalaycio ME, Hoenekopp A, Fan X, Shou Y, Kantarjian HM, Hughes TP. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood journal*. 2013 ; 121: 3703-3708.
60. Hughes TP, Ross DM, Melo JV. Handbook of Chronic Myeloid Leukemia. *Springer International Publishing Switzerland*. 2014 : 60-61.
61. Résumé des caractéristiques du produit Bosutinib.
62. Résumé des caractéristiques du produit Ponatinib.
63. Yuan H, Wang Z, Li L, Zhang H, Modi H, Horne D, Bhatia R, Chen WY. Activation of stress response gene SIRT1 by BCR-ABL promotes leukemogenesis. *Blood journal*. 2012 ; 119 : 1904-1914.
64. Ana X, Tiwari AK, Suna Y, Dinga P-R, Ashby Jr CR, Chena Z-S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research*. 2010 ; 34 : 1255–1268.
65. Bose P, Park H, Al-Khafaji J, Grant S. Strategies to circumvent the T315I gatekeeper mutation in the Bcr-Abl tyrosine kinase. *Leukemia Research Reports 2*. 2013 ; 18–20.

66. Kumari A, Brendel C, Hochhaus A, Neubauer A, Burchert A. Low BCR-ABL expression levels in hematopoietic precursor cells enable persistence of chronic myeloid leukemia under imatinib. *Blood journal*. 2012 ; 119 : 530-539.
67. Barrett JA, Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. *Blood journal*. 2015 ; 125 : 3230-3235.
68. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood journal*. 2012 ; 120 : 1390-1397.
69. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Soverini S. Response definitions and European Leukemianet Management recommendations. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009 ; 22 : 331–341.
70. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4^{ème} édition. *Elsevier Masson SAS*. 2012 : 1195 - 1212.
71. Grimaldi A, Gagnayre R, Bourdillon F, Traynard P, Simon D. Éducation thérapeutique: prévention et maladies chroniques. 2013.
72. Bagot J, Tourneur-Bagot O. Pertinence de l'éducation thérapeutique dans le cancer du sein. *Psycho-Oncologie*. 2010; 4 (1) : 21-25.
73. Scheen A, Bourguignon J, Guillaume M. L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liège*. 2010; 65 : 5-6 : 250-255.
74. Bourg M, Ninotta A, Feld D, Guarato-Rousset V, Pérol D, Chauvin F. Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. *Rôles infirmiers*. 2010 ; 10 (1) : 14-20.
75. Jacquat D. Education thérapeutique du patient. *HEGEL*. 2011; (3).
76. Labrunée M, Gremeaux V, Guiraud T, Sanguignol F, Golay A, Pathak A. Éducation thérapeutique du patient dans les pathologies cardiovasculaires. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2012 ; 4 (4) : 299-309.
77. Astier A, Blanchet F, Brouard A, Chambrin P, Delmas J, Guelfi M et al. Observance des traitements médicamenteux en France. *Académie nationale de Pharmacie* ; 2015.
78. Mosnier Pudar H, Zimmermann C, Kavan C, Philippe L, Roz M-L, Combes J, Penfornis F, Hochberg-Parer G, Vincent I, Nouet D. Diabète éducation. *Journal du DELF*. 2008 ; 18 : 1-19.

79. Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia : What have we learned so far ?. *Cancer Letters*. 2011 ; 300 (2) : 115-121.
80. Roufosse R, Beguin Y. Observance thérapeutique en hématologie : le cas particulier de la leucémie myéloïde chronique. *Rev Med Liège*. 2010 ; 65 (5-6) : 409-412.
81. Isabelle ALLEMAN. Mise en place d'une éducation thérapeutique des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse à l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne. [Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités]. Marseille : université de la méditerranée Aix-Marseille II ; 2010.
82. Sari N, Osman M. The effects of patient education programs on medication use among asthma and COPD patients: a propensity score matching with a difference-in-difference regression approach. *BMC Health Services Research*. 2015 ; 15 (1).
83. Badarudeen Sabharwal S. Assessing Readability of Patient Education Materials : Current Role in Orthopaedics. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2010 ; 468 (10) : 2572-2580.
84. Filière des maladies autoimmunes et anti-inflammatoires rares (page consultée le 22.04.2016). ETP et sclérodémie, [en ligne]. <http://www.fai2r.org/index.php/education-therapeutique-du-patient/programmes-etp-au-sein-de-la-filiere/sclerodemie-systemique>
85. Jourdain P, Juillièrre Y. Éducation thérapeutique du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique : proposition d'un programme structuré multiprofessionnel par la Task Force française sur l'Éducation Thérapeutique dans l'Insuffisance Cardiaque sous l'égide de la Société Française de Cardiologie. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011 ; 3 : 1-14.
86. Fournier C. Education pour la santé et qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Santé publique, qualité de vie et maladies chroniques : attentes des patients et des professionnels. Paris: Direction Générale de la Santé ; 2004. p. 57-66.
87. Buttet P. Les pratiques de l'éducation du patient à l'hôpital. *adsp*. 2009 ; 66 : 41-43.
88. d'Ivernois J, Gagnayre R. Les programmes structurés d'éducation thérapeutique. *adsp*. 2009; 66 : 33-34.
89. Lecimbre E, Gagnayre R, Deccache A, d'Ivernois J. Le rôle des associations de patients dans le développement de l'éducation thérapeutique en France. *Santé Publique*. 2002; 14 (4) : 389.

90. Touhami H. Initiation à l'éducation thérapeutique des patients en hématologie Exemple: La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Lecture presented at; 2014; Oran.
91. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2007 [Consulté le 9 Février 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
92. Tourette-Turgis C, Rébillon M. Intervention en counseling sur l'observance thérapeutique : Le modèle MOTHIV concept, stratégie, résultats. Presentation ; 2002.
93. Ipcem - Education thérapeutique du patient [Internet]. Ipcem.org. 2016 [cited 10 February 2016]. Available from: <http://www.ipcem.org/index.php>
94. Iguenane Jgagnayre R. L'éducation thérapeutique du patient le diagnostic éducatif. KINÉSITHÉRAPIE, *les cahiers*. 2004 ; (29-30) : 58-64.
95. Haute Autorité de Santé. Proposer des temps d'éducation thérapeutique en lien avec la stratégie thérapeutique [Internet]. 2015. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_2_etp.pdf
96. Dekkar O. L'éducation thérapeutique du patient diabétique (pratiques et messages éducatifs) (à propos de 100 cas) [doctorat en médecine]. Université sidi mohammed ben abdellah faculté de medecine et de pharmacie fes ; 2012.
97. Questions à propos de l'éducation thérapeutique. IPCEM. 2013
98. Référentiel de compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'un programme. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé INPES. Juin 2013.
99. Mieux connaître son asthme au quotidien [Internet]. [Consulté le 1 Mars 2016]. Disponible sur : http://www.wold.chu-montpellier.fr/fr/site_asthme/triplibleu.pdf/
100. Mon carnet d'auto-surveillance [Internet]. Lilly; [Consulté le 1 Mars 2016]. Disponible sur : <https://www.lilly.fr/global/img/FR/Ma-sante/Diabete/PDF/carnet-autosurveillance.pdf>

101. Murray E, Burns J, See Tai S, Lai R, Nazareth I. Interactive Health Communication Applications for people with chronic disease (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2009 : 1-78.
102. Gremeaux V, Coudeyre E. The Internet and the therapeutic education of patients: A systematic review of the literature. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2010 ; 53 (10) : 669-692.
103. Leucémie Myéloïde Chronique France - LMC France - Association de patients touchés par la leucémie [Internet]. Lmc-france.fr. 2016 [Consulté le 3 Mars 2016]. Disponible sur : <http://www.lmc-france.fr/>
104. LMC France. LMC - Les effets secondaires et comment les gérer ! [Internet]. 2014 [Consulté le 6 Mars 2016]. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=Y1uvd_wERzo
105. LMC France. La LMC et l'observance du traitement [Internet]. 2013 [Consulté le 6 Mars 2016]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SQtY-LAsJ40>
106. Les Fiches LMC France - LMC France - Leucemie Myeloide Chronique France - Association de patients touchés par la leucémie [Internet]. Lmc-france.fr. [Consulté le 6 Mars 2016]. Disponible sur : <http://www.lmc-france.fr/au-service-du-patient/pour-plus-d-infos/les-fiches-lmc-france/>
107. 36-Item Short Form Survey Instrument | RAND [Internet]. Rand.org. 2016 [Consulté le 10 Février 2016]. Disponible sur : http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_survey.html
108. 36-Item Short Form Survey Scoring Instructions | RAND [Internet]. Rand.org. 2016 [Consulté le 10 Février 2016]. Disponible sur : http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_scoring.html
109. Guillemen F, Paul-Dauphin A, Virion J-M, Bouchet C, Briançon S. Le profil de santé de Duke : un instrument générique de mesure de qualité de vie liée à la santé. *Santé publique*. 1997 ; 1 : 35 – 44.
110. Gautier A, Kubiak C, Collin J. Qualité de vie : une évaluation positive. *Baromètre santé 2005 / Attitudes et comportements de santé*. 2005 ; 45-62.

111. Sass C, Chatain C, Rohmer J, Barbier Y, Bongue B, De La Celle C et al. Observance des conseils de prévention et de soins chez les populations vulnérables : l'expérience des centres d'examens de santé de l'Assurance maladie. *Pratiques et Organisation des Soins*. 2011; 42 (2) : 79.
112. Pedersini R, Vietri J. Comparison of the 4-item and 8-item morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes. *Value in Health*. 2014;17(3):A183.
113. Haute Autorité de Santé. Auto-évaluation annuelle d'un programme d'éducation thérapeutique du patient Guide pour les coordonnateurs et les équipes. 2012.
114. Haute Autorité de Santé. ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT. Évaluation quadriennale d'un programme d'éducation thérapeutique du patient : une démarche d'auto-évaluation. Guide méthodologique pour les coordonnateurs et les équipes. 2014.
115. Haute Autorité de Santé. Les évaluations d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP). 2014.
116. Le Rhun A, Gagnayre R, Moret L, Lombrail P. Analyse des tensions perçues par les soignants hospitaliers dans la pratique de l'éducation thérapeutique : implications pour leur supervision. *Global Health Promotion*. 2013;20(2 Suppl):43-47.
117. Desmots E. Education thérapeutique chez les patients VIH au CHU de Nancy : Bilan du programme mis en place en 2008 [Diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités]. Université Henri Poincaré - Nancy I - Faculté De Pharmacie ; 2010.
118. 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 (21) : 8- 1044.
119. Djouadi K, Abdenneb N, Harieche F, Ahmed Nacer R. Approche Epidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique : Etude Algero-Tunisienne à propos de 1195 Cas Sur 05 ans (2010 A 2014). *Revue Algérienne d'Hématologie Numéro Spécial*. 2016 ; (XIIIème Congrès Maghrébin d'Hématologie) : 1-2.
120. Vaubourdolle M. Biochimie, hématologie. Rueil-Malmaison: *Wolters Kluwer* ; 2013.
121. Quillet P. Caractérisation des profils d'effets indésirables des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase indiqués dans la Leucémie Myéloïde Chronique: Etude à partir de la Base nationale

de Pharmacovigilance et des données de la littérature [Docteur en Pharmacie]. Université de Nantes Faculté de Pharmacie ; 2013.

ANNEXES

PROFIL DE SANTE DE DUKE

INSTRUCTION

Voici une série de questions sur votre santé telle que vous la ressentez. Veuillez lire attentivement chacune de ces questions. Cochez la réponse qui vous convient le mieux. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse

	Oui c'est tout à fait mon cas	C'est à peu près mon cas	Non, ce n'est pas mon cas
1. Je me trouve bien comme je suis			
2. Je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre			
3. Au fond, je suis bien portant			
4. Je me décourage trop facilement			
5. J'ai du mal à me concentrer			
6. Je suis content de ma vie de famille			
7. Je suis à l'aise avec les autres			
AUJOURD'HUI	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
8. Vous auriez du mal à monter un étage			
9. Vous auriez du mal à courir une centaine de mètres			
AU COURS DES 8 DERNIERS JOURS	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
10. Vous avez eu des problèmes de sommeil			
11. Vous avez eu des douleurs quelque part			
12. Vous avez eu l'impression d'être vite fatigué(e)			
13. Vous avez été triste ou déprimé(e)			

Annexe 1 : Profil de santé de Duke

UFR Pharmacie Grenoble
Document pédagogique N° 1 à l'intention
des étudiants en pharmacie de 5^{ème} AHU
UF Pharmacie clinique
Pôle pharmacie CHU Grenoble

Le patient et ses médicaments AVANT son Hospitalisation HISTORIQUE MEDICAMENTEUX



Comprendre les relations que le patient
entretient avec les médicaments et
son traitement médicamenteux

Nom du patient :

Prénom :

Age :

Service :

Motif d'hospitalisation :

Date de recueil des informations :

Nom étudiant 5^{ème} AHU Pharmacien :

Prénom :

Année universitaire :

UFR Pharmacie Grenoble
Document pédagogique N° 3 (1) à l'intention
des étudiants en pharmacie de 5^{ème} AHU
UF Pharmacie clinique
Pôle pharmacie CHU Grenoble

Le patient et ses médicaments PENDANT son hospitalisation Analyse pharmaceutique de la prescription et suivi



Nom du patient :

Prénom :

Age :

Service :

Motif d'hospitalisation :

Date de recueil des informations :

Nom étudiant 5^{ème} AHU Pharmacien :

Prénom :

Année universitaire :

Annexe 2 : Documents pédagogiques du CHU Grenoble

Questionnaire

INFORMATIONS GENERALES :

Nom et prénom du patient :

Age :

Ville :

Profession :

Situation familiale :

Téléphone :

Date de l'entretien :

Traité pour la LMC par :

Audition : Oui Non

Motricité : Oui Non

Langue : Oui Non

Autres : Oui Non

-Autres maladies en cours :

Oui Non Citer :

-Traitement :

PATIENT ET MODE DE VIE :

-Tabac : Oui Non ATCD

-Activité physique :

Oui Non Parfois

-Régime alimentaire :

-Sans sucre : Oui Non

-Demi-sel : Oui Non

-Suppléments vitaminique : Oui Non

-Phytothérapie : Oui Non

Si Oui précision :

- Autres :

-Loisirs : Oui Non

HISTORIQUE MEDICAL :

-ATCD pathologique :

Oui Non Précision :

-ATCD chirurgicaux :

Oui Non Précision :

-ATCD allergique :

-Médicamenteux :

Oui Non Précision :

-Alimentaire :

Oui Non Précision :

-Handicap identifié :

-Effets indésirables :

Oui Non Citer :

-Effets bénéfiques ressentis :

Oui Non

-Automédication : Oui Non

-Spécialités :

- Antalgiques

- Antipyrétiques

- Antibiotiques

- Antigrippe

- Contre les troubles gastro-intestinaux

-Rythme :

- une fois par semaine

- deux fois par mois

- une fois par mois

QUI S'OCCUPE DE LA THERAPEUTIQUE

(POUVOIR) :

Seul : Conjoint : Autre :

-Comment se rend-il aux visites médicales :

Voiture : Autobus : Taxi :

-Avec qui ?

Seul : Conjoint : Autre :

Annexe 3 : Questionnaire page 1

Questionnaire

SUPPORT SOCIAL (VOULOIR) / MOTIVATION :

-Suivi des conseils du médecin : Oui Non
partiellement

-Respect des dates de visites : Oui Non
partiellement

-*Syndrome de glissement* :

Ne s'alimente pas :

Veut arrêter son traitement :

Signe de dépression :

Vie sociale active :

-Penses-tu être capable de gérer la maladie
toi-même ? Oui Non

-Penses-tu que cette maladie t'empêche de
mener une vie normale ? Oui Non

CONNAISSANCES SUR (SAVOIR) :

Maladie

- Contagieuse

- Héritaire

- Un cancer

Traitement :

- Guérison ?

-Effets indésirables constatés suite au
traitement de la LMC :

Œdèmes	Douleurs
Nausées	Hémorragies
Vomissements	Infection
Diarrhées	Dlr abdominales
Crampes	Dyspnée
Paresthésies	Fièvre
Céphalées	Autres :
Fatigue	

- Comment gérez-vous les effets indésirables ?

Automédication

Avertir le médecin

Autre

- Contre-indications majeures ? 0 1 2

-Modalités de prises : Oui Non
partiellement

-Rythme de prises selon :

Des heures fixes : Oui Non

Les repas Avant Après Pendant

Les prières : Oui Non

Autres :

**EVALUATION DE L'OBSERVANCE POUR LA
LMC :**

QUESTIONS	OUI	NON
Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?		
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?		
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?		
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		
Profil d'observance : Si aucun OUI : Bonne observance Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance Si 3 OUI ou plus : Mauvaise Observance		

Score de Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K

Annexe 4 : Questionnaire page 2

Résumé

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, la médiane de survie pour un patient atteint de leucémie myéloïde chronique (LMC), et traité avec les médicaments classiques, était de 5 ans ; L'issue était constamment fatale par transformation en leucémie aigüe. L'apparition des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) au début des années 2000 a radicalement changé le pronostic vital des patients. Les résultats obtenus avec les ITK sont remarquables, toutefois il a été prouvé que l'efficacité du traitement est en grande partie liée au niveau d'adhérence des patients à ce dernier. Une mauvaise observance a d'ailleurs été associée à un retard dans l'obtention d'une réponse cytogénétique ou moléculaire et un lien possible a été établi avec l'apparition des résistances aux traitements. L'éducation thérapeutique pourrait être un des outils permettant de doter les patients de connaissances, de les former à une bonne utilisation de leurs traitements et de leur fournir les outils nécessaires au bon suivi de leur maladie.

Notre étude est mono-centrique, prospective interventionnelle, menée sur 38 patients atteints de LMC en phase chronique et traités par les ITK au sein du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen, entre novembre 2015 et mai 2016. Elle a pour but la création d'outils d'informations et d'éducation thérapeutique au profit de ces patients. S'en ai suivi une évaluation de l'impact des séances d'éducation thérapeutique réalisées auprès de ces mêmes patients.

8 documents ont été validés dont un livret thérapeutique, des dépliants pour les professionnels de santé de ville (pharmacien et médecin) ainsi que d'autres brochures servant de repères pour le patient. Par ailleurs, les séances d'éducation thérapeutiques ont été d'un apport significatif, $p=0.001$ et $R = 0.01$ selon le test de Khi deux de Mc Namer, pour la compréhension du traitement ainsi que l'observance de ces patients. Les outils créés lors de cette étude permettra de créer un lien ville-hôpital dont le but est de sécuriser la thérapeutique de ces patients et de leur éviter des effets indésirables qui pourraient coûter chers aux patients et à la société. L'importance de l'intervention du pharmacien, et ce en totale complémentarité avec le médecin traitant, devient une évidence en instaurant des séances d'éducation thérapeutique dans nos services.

Mots clés : Education thérapeutique, leucémie myéloïde chronique, observance, outils d'éducation thérapeutique, ITK

ملخص

قبل ظهور العلاجات الموجهة، كان متوسط العيش لمريض مصاب بابيضاض الدم النخاعي المزمن و معالج بالأدوية الكلاسيكية 5 سنوات. تطور هذا المرض كان دائما مميتا بعد تحوله إلى ابيضاض دم حاد. ظهور مثبطات التيروزين كيناز في بداية الألفينات غير يوجه كبير تحول المرض. النتائج المحصلة مع مثبطات التيروزين كيناز استثنائية، مع ذلك تم اثبات أن نجاح العلاج يعود بشكل كبير لمستوى التزام المرضى بدوائهم. تم ربط الإلتزام السيء للمرضى بعلاجهم بتأخر في الحصول على استجابة وراثية خلوية كاملة و مع الظهور المحتمل للمقاومات. لذلك قد يكون التعليم العلاجي وسيلة تسمح للمرضى باكتساب معارف و تدريبهم على حسن استعمال علاجهم و تزويدهم بأدوات ضرورية لمتابعة مرضهم.

دراستنا أحادية المركز، مستقبلية تدخلية، تضم 38 مريض مصاب بابيضاض الدم النخاعي المزمن في الطور المزمن، يتعالجون بمثبطات التيروزين كيناز في مصلحة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي لتلمسان ما بين نوفمبر 2015 و ماي 2016. تهدف هذه الدراسة إلى إنشاء أدوات معلوماتية و التعليم العلاجي لصالح المرضى. اتبع ذلك بتقييم لتأثير الدورات التعليمية العلاجية التي أجريت مع هؤلاء المرضى.

8 وثائق تم تفعيلها منها دفتر المريض، دليل للصيدلاني و آخر للطبيب و كذلك منشورات أخرى تستعمل كمعايير للمريض. و علاوة على ذلك كانت الجلسات التعليمية مساهمة كبيرة حسب اختبار ($\text{Khi deux de Mc Namer } R=0,1 \text{ مع } p=0,001$) فيما يتعلق بفهم العلاج و الإلتزام به. الأدوات التي تم تطويرها في هذه الدراسة تسمح بإنشاء رابط بين المستشفى و المدينة بهدف تأمين العلاج لهؤلاء المرضى و تجنب الآثار السلبية التي يمكن أن تكون مكلفة للمرضى و المجتمع. أهمية تدخل الصيدلي، والتكامل التام مع الطبيب المعالج، يصبح واضحا من خلال تقديم دورات تعليم العلاجية في مصالحننا.

الكلمات الرئيسية : التعليم العلاجي، ابيضاض الدم النخاعي المزمن، الإلتزام، أدوات التعليم العلاجي، مثبطات التيروزين كيناز

Abstract

Before the apparition of targeted therapy, the survival median of a patient suffering from chronic myelogenous leukemia (CML) and treated by classic drugs was 5 years; this disease was always fatal by transformation into acute leukemia. The creation of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the early 2000s has completely changed the prognosis of patients. The results obtained with TKIs are remarkable. However, it has been proven that efficiency of drugs is closely related to the adherence to treatment. Adherence has been related to a delay in obtaining a cytogenetic or molecular response and a possible link has been established with appearance of resistance to treatment.

Our study is monocentric, prospective and interventional, including 38 patients in chronic phase of CML and treated by ITKs, in the clinical hematology service of the university hospital of Tlemcen between November 2015 and May 2016. Its purpose is the creation of information tools and therapeutic education patients. Will have followed an evaluation of the impact of therapeutic education sessions conducted with these patients.

8 documents were validated: therapeutic booklet, leaflets for city health professionals (doctors and pharmacists) and brochures serving as benchmarks for patients. Furthermore, the therapeutic education sessions were a significant contribution $p= 0.001$ and $R= 0.01$ according to the test of chi-square Mc Nemar, for the understanding of the treatment and the observance of these patients. The tools have been developed in this study will create city-hospital link whose purpose is to secure the therapy of these patients and avoid side effects that may be dangerous to patients and costly to society. The importance of pharmacist's intervention in full complementarity with the doctor becomes evidence by introducing therapeutic education sessions in our sessions.

Keywords: Therapeutic education, chronic myelogenous leukemia, observance, therapeutic education tools, TKI.