



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 385

Adhésion des patients aux nouvelles thérapies orales : cas de la leucémie myéloïde chronique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/11/2023

PAR

Mr. BABA OUSSAMA

Né le 04 décembre 1998 à Ouarzazate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Leucémie myéloïde chronique – inhibiteur de tyrosine kinase – adhésion au traitement

JURY

Mr. M.CHAKOUR

Professeur d'hématologie biologique

PRESIDENT

Mr. A.RAISSI

Professeur agrégé d'hématologie clinique

RAPPORTEUR

Mr. I.TAZI

Professeur d'hématologie clinique

JUGES

Mme. F.E.LAHLIMI

Professeur agrégée d'hématologie clinique



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الأعتاضة



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

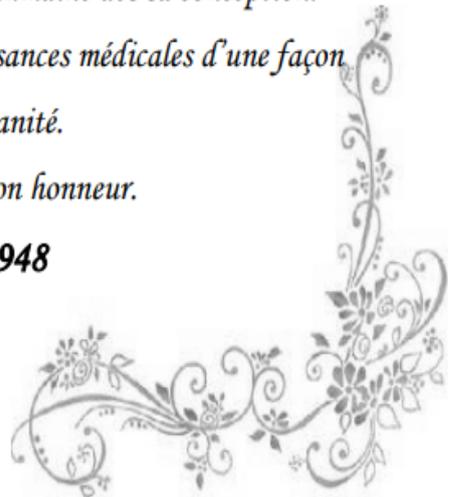
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie

47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOUS Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique

139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie–orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie

169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale

200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organnique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Raby	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMD AOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie

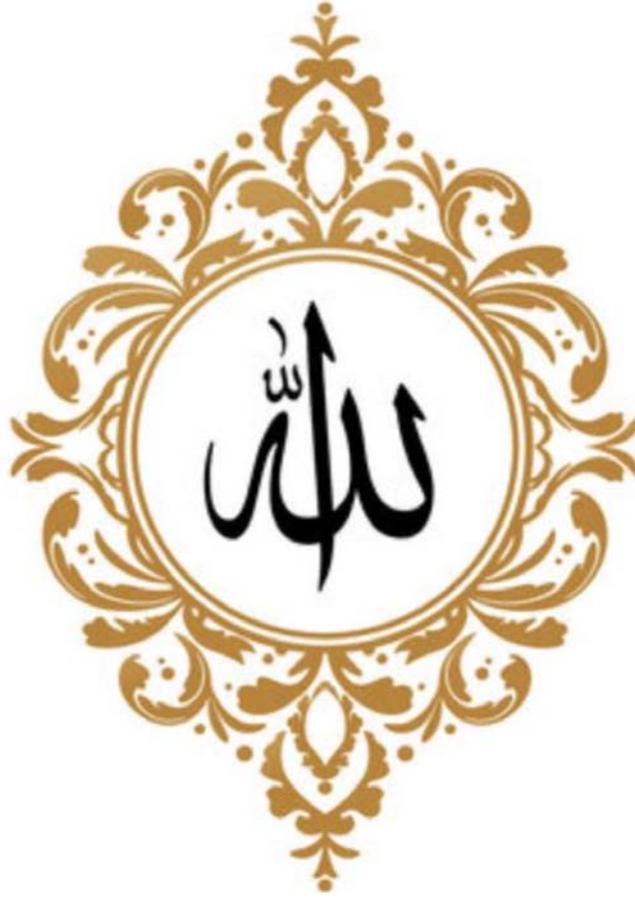
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 06/09/2023



DEDICACES





أولا وقبل كل شيء الحمد لله
اللهم لك الحمد حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر
حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائما وابدا على نعمتك

Louange à Dieu, Le tout puissant et miséricordieux qui m'a donnée le courage et la force nécessaire pour mener à bout ce projet, et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A mes chers parents

A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...

" وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ النَّارِ مِنَ الرَّحْمَةِ وَأَنْتَ رَبُّ الرَّحْمَتِمَا كَمَا رَبِّبَانِي صَغِيرًا "

A ma très chère mère Khadija AIT OURAJDAL

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me réconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin....

Je t'aime beaucoup mama

A mon très cher père Aomar BABA

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime papa ! et Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A mes très chères sœurs :

Oumaima, Imane, Aya BABA

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur du monde qu'il faut pour vous combler. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang et d'affection qui nous unissent.

♥Je vous aime tous ♥

À ma très chère grand-mère IJA :

Vos prières ont été d'un grand soutien pour moi tout au long de mes études. Je vous adresse mes vœux de santé, de bonheur et de longévité.

À la mémoire de mes grands-parents paternels MOHAMED et FATIMA :

Que Dieu le Tout-Puissant couvre leurs âmes de Sa sainte miséricorde et les accueille dans Son éternel paradis. Que leurs âmes reposent en paix.

À la mémoire de mon grand-père maternel MOHAMED :

Que votre âme repose en paix. Que Dieu le Tout-Puissant vous couvre de Sa sainte miséricorde et vous accueille dans Son éternel paradis.

A Toute la famille BABA et AIT OURAJDAL petits et grands

En témoignage de mon amour, de mon attachement et de ma gratitude, mais aussi en reconnaissance de votre affection, de votre soutien et de votre serviabilité, je vous dédie ce travail. Que Dieu le Tout-Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes très chers amis

Walid, Zakaria, Khalil, Haitam, Ilyas, Abdelilah, Haithem, Aimad, Nouredine, Mohammed, Rida, Yazid, Abdelkodous, Aissam, Yassir, Abderrahim, Mehdi, Ayoub, Hamza, Mouad

À tous les moments que nous avons passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes bien plus que des amis pour moi ! Je ne saurais trouver les mots pour exprimer ma gratitude et les sentiments de fraternité que nous partageons. Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère voir perdurer toute notre vie.

A tous mon groupe d'externat et mes amis rencontrés à la FMPM

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail

Et enfin, une pensée spéciale à tous les patients en souffrance, qui nous marquent chaque jour par leurs histoires, je leur souhaite à tous un prompt rétablissement.

Que Dieu vous protège tous.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMMED CHAKOUR

Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de
l'hématologie biologique à l'hôpital militaire Avicenne de
marrakech

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDERRAHIM RAISSI

Professeur agrégé et chef de service de l'hématologie clinique à
l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, cher Professeur, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fier d'avoir beaucoup appris de vous et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez accepter dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMED ILLIAS TAZI

Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de
l'hématologie clinique au CHU Mohammed VI de Marrakech

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en siégeant parmi mon illustre jury. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles. Votre compétence et votre intégrité professionnelle sont sources d'admiration et de respect pour nous tous. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et de notre haute considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR FATIMA EZZAHRA LAHLIMI

Professeur agrégé de l'hématologie clinique au CHU
Mohammed VI de Marrakech

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Vous m'avez accueilli avec sourire et bienveillance. Votre gentillesse et votre aimable accueil m'ont énormément marqué. Vous êtes une source d'inspiration et un modèle à suivre. Que ces lignes puissent témoigner de ma reconnaissance et du profond respect que j'ai pour vous.



ABREVIATIONS



Liste des abréviations

ACA	Anomalies chromosomiques additionnelles
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BAAS	Basel Assessment of Adherence Scale
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
ELTS	Score de survie à long terme EUTOS.
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GDP	Guanosine diphosphate
GTP	Guanosine triphosphate
HMA	Hôpital militaire Avicenne
INF-α	Interféron alfa
IRIS	International Randomized study of Interferon versus STI571
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MEMS	Medication Event Monitoring System
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale

MPR	Medication Possession Ratio
NS	Non significative
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Ph	Chromosome de Philadelphie
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RAMED	Régime d'Assistance Médicale
RC	Réponse cytogénétique
RCyC	Réponse cytogénétique complète
RCyM	Réponse cytogénétique majeure
RCym	Réponse cytogénétique mineure
RCyP	Réponse cytogénétique partielle
RHC	Réponse hématologique complète
RMM	Réponse moléculaire majeure
RQ-PCR	Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES.....	5
RESULTATS	9
ÉCHANTILLON DES PATIENTS :	
I. Analyse descriptive :	10
1. Données sociodémographiques :	10
1.1 Âge :	10
1.2 Sexe :	11
1.3 Lieu d'habitat :	11
1.4 Niveau d'instruction :	12
2. Caractéristiques de la maladie et du traitement :	13
2.1 Durée de suivi :	13
2.2 Centre hospitalier de suivi :	14
2.3 Traitement utilisé :	15
2.4 La compréhension de la maladie et du traitement :	15
2.5 Perception de l'importance du traitement :	16
3. La relation médecin-patient et observance thérapeutique :	17
4. L'observance thérapeutique :	17
4.1 Le taux d'observance thérapeutique :	17
4.2 Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :	18
II. Analyse bi-variée :	20
1. Relation entre l'observance thérapeutique et le profil sociodémographique :	20
1.1 L'âge :	20
1.2 Le sexe :	21
1.3 Lieu d'habitat :	22
1.4 Niveau d'instruction :	22
2. Relation entre l'observance thérapeutique et les caractéristiques de la maladie et du traitement :	24
2.1 La durée de suivi :	24
2.2 Traitement utilisé :	24
2.3 La compréhension de la maladie et du traitement :	25
2.4 Effets secondaires du traitement :	26
2.5 La polymédication :	26
3. Relation entre l'observance thérapeutique et les facteurs liés au système de soins :	28
3.1 Centre hospitalier de suivi :	28
3.2 Relation entre le centre hospitalier de suivi et la cause de faible observance : ..	28
ECHANTILLON DES MEDECINS :	
I. Analyse descriptive :	30
1. Le profil professionnel :	30
1.1 La région d'exercice :	30

1.2	La structure d'exercice :	30
1.3	Année d'exercice :	31
1.4	Nombre de patients atteints de LMC traités par an :	31
2.	L'observance thérapeutique chez les patients atteints LMC et facteurs influençant leur adhésion : perception des médecins hématologues :	33
2.1	Le taux d'observance thérapeutique selon la perception des médecins :	33
2.2	Les principaux obstacles à l'observance thérapeutique :	34
2.3	Les facteurs facilitant l'adhésion thérapeutique :	35
2.4	Le niveau de compréhension de la maladie et du traitement	35
2.5	Les facteurs socioéconomiques et adhésion thérapeutique :	36
2.6	Les moyens utilisés pour encourager l'observance thérapeutique des patients :	37
3.	L'observance thérapeutique et pronostic de la LMC :	37
ANALYSE COMPARATIVE		
I.	Le taux d'observance thérapeutique :	40
II.	Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :	40
III.	La compréhension de la maladie et du traitement :	41
DISCUSSION		
42		
I.	Généralités sur la leucémie myéloïde chronique :	43
1.	Définition :	43
2.	Historique :	43
3.	Epidémiologie :	45
4.	Les facteurs étiologiques :	45
5.	Physiopathologie :	46
5.1	Prolifération monoclonale	46
5.2	Chromosome Philadelphie	46
5.3	Gene BCR et sa protéine	47
5.4	Gène ABL et sa protéine	48
5.5	Réarrangement BCR-ABL et protéine de fusion	50
5.6	Les protéines à activité tyrosine kinase	53
5.7	Oncogenèse induite par BCR-ABL	54
6.	Démarche diagnostic :	56
6.1	Présentation clinique :	56
6.2	Diagnostic :	57
7.	Traitement :	59
7.1	Histoire des traitements de la LMC :	59
7.2	Les Thérapies ciblées :	63
8.	Suivi et surveillance de la réponse au traitement :	66
9.	Pronostic :	68
II.	Généralités sur l'observance thérapeutique :	69
1.	DÉFINITION :	69

2.	LES MOYENS DE MESURES DE L'OBSERVANCE THERAPUTIQUE :	69
2.1	Les méthodes directes :	69
2.2	Les méthodes indirectes :	70
2.3	La méthode de mesure utilisée dans notre travail :	71
3.	LES FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE :	71
III.	Discussion des résultats :	74
1.	Le taux d'observance :	74
2.	Les facteurs influençant l'observance thérapeutique :	76
2.1	Les facteurs liés au patient :	76
2.2	Les facteurs socio-économiques :	77
2.3	Les facteurs liés à la maladie :	77
2.4	Les facteurs liés au traitement :	78
2.5	Les facteurs liés au système de soins :	80
3.	Perception des médecins hématologues :	81
3.1	Le taux d'observance :	81
3.2	Les facteurs facilitateurs et les obstacles à l'adhésion thérapeutique :	81
4.	Conséquences de la non-observance :	82
5.	Comment améliorer l'observance thérapeutique :	82
6.	Forces, difficultés et limites de l'étude :	83
6.1	Forces de l'étude :	83
6.2	Les difficultés auxquelles nous nous sommes confrontées :	84
6.3	Les limites de l'étude :	84
	CONCLUSION	85
	RESUMES	87
	ANNEXES	94
	BIBLIOGRAPHIE	102



INTRODUCTION



La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs, il s'agit d'une prolifération clonale affectant la cellule souche pluripotente hématopoïétique, prédominant sur la lignée granuleuse.[1]

Cette hémopathie est caractérisée par une anomalie chromosomique acquise dite chromosome de Philadelphie qui correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t(9;22)(q34;q11).[2]

La translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. Des expériences in vitro et in vivo ont démontré que la protéine BCR-ABL, par son activité tyrosine kinase dérégulée, était responsable de la maladie.[3]

La LMC évolue, en l'absence de traitement, en trois phases : une phase chronique d'une durée de trois à quatre ans, une phase d'accélération d'une dizaine de mois et enfin une phase de transformation en leucémie aiguë de survenue inéluctable et fatale.[4]

La prise en charge de la LMC a connu des avancées considérables durant les dernières décennies. Jusqu'en 2000, les traitements proposés aux patients atteints de LMC étaient l'interféron alpha et la greffe de la moelle osseuse réservée à une minorité de personnes et au prix d'une toxicité importante.[5]

La meilleure connaissance de la physiopathologie de la LMC a conduit au développement de molécules ciblant directement le gène BCR-ABL. Ce qui a bouleversé la prise en charge et le devenir des patients atteints de LMC.[6]

L'imatinib mésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine BCR-ABL, est devenu le traitement de première intention de cette hémopathie, faisant de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée.

Néanmoins l'apparition de résistances a motivé le développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib), voire de troisième génération (Ponatinib).[7]

Cependant, malgré les avantages indéniables de ces nouvelles thérapies orales, il est essentiel de prendre en compte un aspect crucial de leur efficacité : l'adhésion des patients au traitement. En effet, la réussite du traitement de la LMC repose largement sur la prise régulière et adéquate des médicaments prescrits. Une mauvaise adhésion peut entraîner une résistance au traitement, une progression de la maladie et une diminution de la survie.[8]

L'adhésion thérapeutique fait référence au degré de suivi des recommandations médicales par les patients. Elle est influencée par plusieurs facteurs tels que les caractéristiques individuelles du patient, les aspects socio-économiques, les caractéristiques du traitement et la qualité de la relation médecin-malade. Une approche personnalisée et une communication claire sont essentielles pour favoriser une adhésion thérapeutique optimale et donc de meilleurs résultats thérapeutiques.

INTÉRÊT ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

Dans le cadre du suivi à long terme des patients atteints de LMC, l'observance thérapeutique constitue l'une des préoccupations majeures des médecins hématologues, étant donné que le succès du traitement est directement lié à son observance à long terme.

Ainsi notre travail a pour objectifs :

- Evaluer le niveau d'observance thérapeutique chez un échantillon de 49 patients atteints de LMC.
- Identifier les facteurs influençant leur adhésion thérapeutique.
- Comparer les résultats rapportés par les patients avec la perception de leurs médecins traitants.



PATIENTS ET METHODES



I. Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale descriptive, basée sur une enquête menée auprès des médecins hématologues et des patients atteints de leucémie myéloïde chronique par deux questionnaires anonymes auto-administrés.

II. Population cible de l'étude :

Il s'agit d'un double échantillon :

Un échantillon de 24 médecins hématologues et un échantillon de 49 patients atteints de LMC.

1. Critères d'inclusion :

▪ Pour les médecins hématologues :

- ✓ Médecins spécialistes en hématologie clinique exerçant au Maroc.
- ✓ Médecins résidents en hématologie clinique qui assurent le suivi des patients atteints de LMC.

▪ Pour les patients atteints de LMC :

- ✓ Patients informés et volontaires.
- ✓ Patients en phase chronique de LMC sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).

2. Critères d'exclusion :

▪ Pour les médecins hématologues :

- ✓ Refus de consentement pour l'étude.

▪ Pour les patients atteints de LMC :

- ✓ Patients âgés de moins de 18 ans.
- ✓ Patients recevant un traitement autre qu'un ITK.
- ✓ Patients en phase d'accélération et en phase blastique de LMC.
- ✓ Refus de consentement pour l'étude.

III. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire destiné aux médecins hématologues a été rédigé en français et contient 13 questions à choix multiples et choix unique (Annexe 1). Il a été élaboré en 4 sections :

1. Profil professionnel : la région de l'exercice, la structure de l'exercice, années d'exercice
2. L'observance thérapeutique chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique et facteurs influençant leur adhésion.
3. Les moyens utilisés pour encourager l'observance thérapeutique chez les patients atteints de LMC
4. Relation entre l'adhésion thérapeutique et le pronostic de la LMC.

Le questionnaire destiné aux patients a été rédigé en français et en arabe utilisant un vocabulaire simple et compréhensible (Annexe 2). Il contient 22 questions à choix multiples et choix unique. Il a été élaboré en 5 sections :

1. Recueil des informations personnelles : âge, sexe, lieu de résidence, niveau scolaire.
2. Les caractéristiques de la maladie et du traitement.
3. L'observance thérapeutique et les difficultés rencontrées dans la prise régulière du médicament.
4. La relation médecin-malade et adhésion thérapeutique.
5. L'impact de l'adhésion au traitement sur l'état de santé

Les questionnaires sont anonymes et peuvent être remplis en moins de 5 minutes.

IV. Diffusion du questionnaire

Notre travail s'est déroulé entre le 16/04/2023 et 18/07/2023. Nous avons créé deux fichiers informatiques sur Google Forms à partir des deux questionnaires.

▪ Pour les médecins hématologues :

Le questionnaire a été envoyé par messages privés à plusieurs médecins hématologues et distribué au niveau des services d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Avicenne et du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons pu réunir un nombre total de 24 réponses.

▪ Pour les patients atteints de LMC :

Nous avons contacté par téléphone les patients suivis au service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire Avicenne, pour les patients du CHU, le questionnaire a été proposé lors des consultations de suivi.

Nous avons pu réunir un nombre total de 49 réponses

V. Analyse des données :

Le questionnaire a été exporté via Google Forms vers le logiciel Excel, où les données ont été exploitées et traitées, puis analysées et préparées avec le logiciel de statistiques SPSS version 21.0.

La saisie informatique et le traitement des données se sont basés sur deux méthodes :

- Une analyse descriptive :
 - nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives.
- Une analyse bi variée qui a fait appel à des tests statistiques notamment :
 - Le test de khi2 pour la comparaison de pourcentages.

Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%.

VI. Considérations éthiques

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des médecins et des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS



ÉCHANTILLON DES PATIENTS :

I. Analyse descriptive :

Nous avons colligé 49 patients atteints de LMC pendant 03 mois entre le 16/04/2023 et le 18/07/2023. Leurs caractéristiques étaient les suivantes :

1. Données sociodémographiques :

1.1 Âge :

Dans notre série la tranche d'âge prédominante était de [50,60] ans (16 patients) soit 32,6% de la population.

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des patients selon les tranches d'âge :

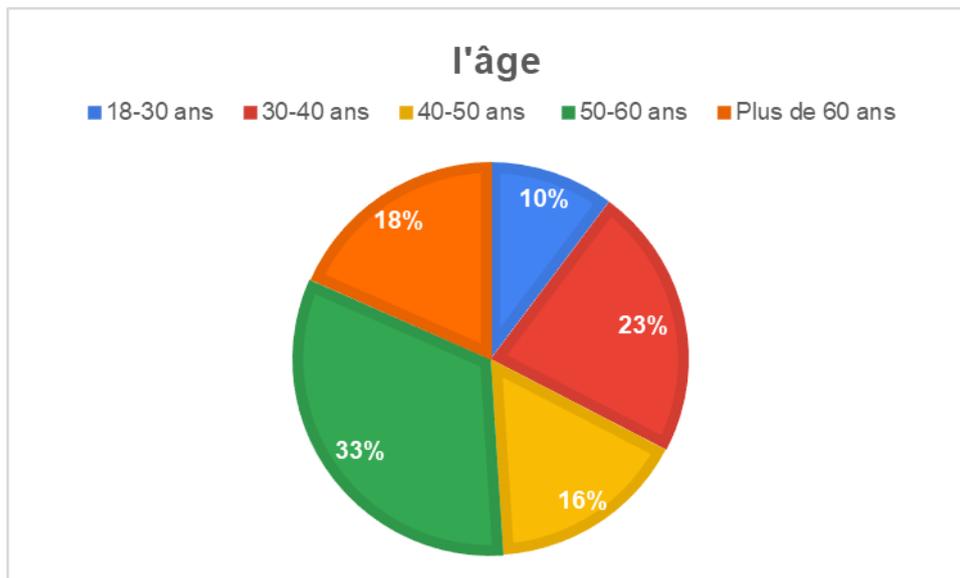


Figure 1 : répartition des patients selon les tranches d'âge.

1.2 Sexe :

La répartition selon le sexe des patients de notre étude a montré une prédominance féminine représentée par la figure 2 :

- 26 femmes soit 53,06%
- 23 hommes soit 46,9%
- Sexe- ratio (homme / femme) = 0,88

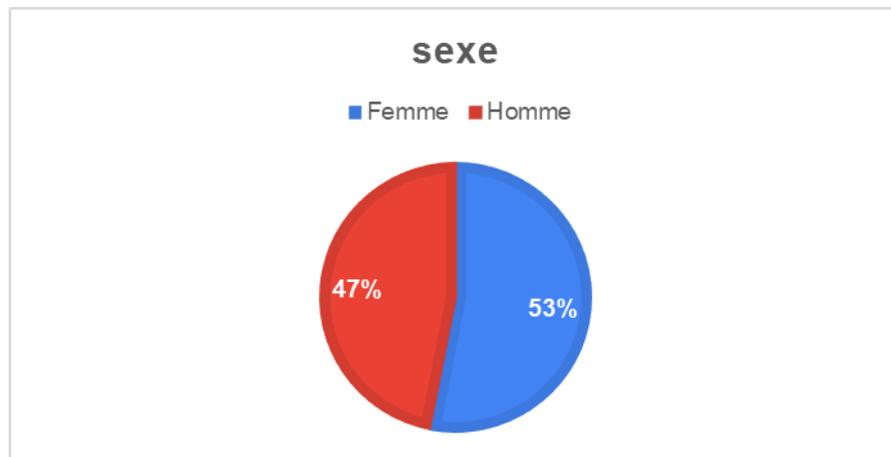


Figure 2: répartition des patients selon le sexe

1.3 Lieu d'habitat :

Nous avons noté une prédominance de malades provenant du milieu urbain (35 malades) soit 71,42% de la population présentée par la figure 3.

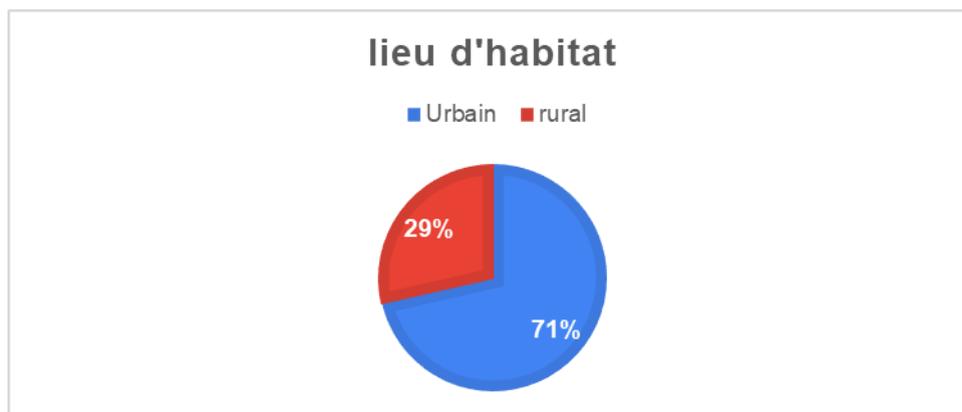


Figure 3: répartition des patients selon le lieu d'habitat.

1.4 Niveau d'instruction :

Dans notre échantillon 44,8% (22 Cas) sont non scolarisés, la majorité des patients scolarisés ont un niveau universitaire 24,4% (12 cas).

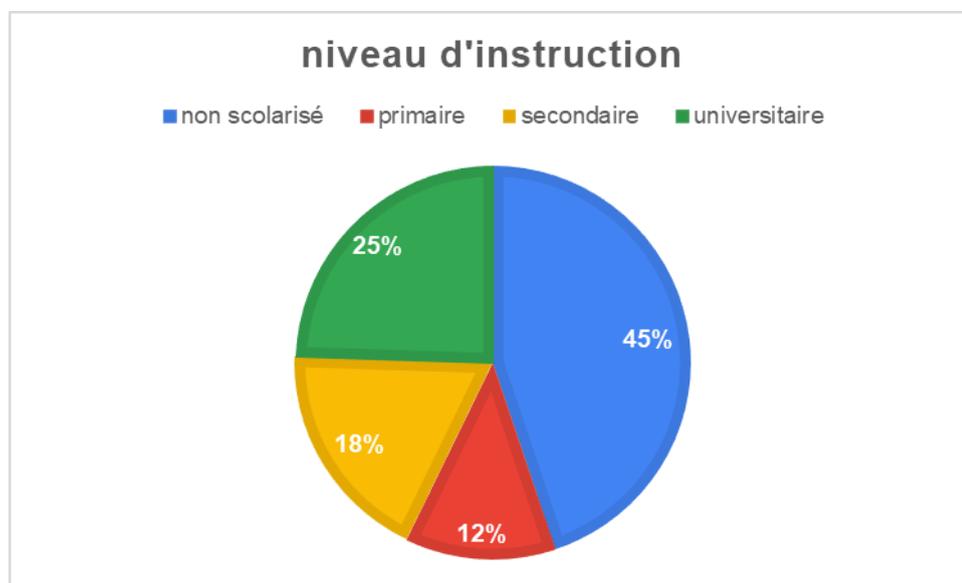


Figure 4: répartition des patients selon le niveau d'instruction.

Tableau I :tableau récapitulatif des données sociodémographiques des patients.

Les caractéristiques	Effectifs	Pourcentage %
L'âge :		
18–30 ans	05	10%
30–40 ans	11	23%
40–50 ans	08	16%
50–60 ans	16	33%
Plus de 60 ans	09	18%
Le sexe :		
Femme	26	53%
Homme	23	47%
Lieu d'habitat :		
Urbain	35	71%
Rural	14	29%
Le niveau d'instruction :		
Non scolarisé	22	45%
Primaire	06	12%
Secondaire	09	18%
Universitaire	12	25%

2. Caractéristiques de la maladie et du traitement :

2.1 Durée de suivi :

La durée de suivi chez la plupart des patients de notre série d'étude était moins de 5 ans soit 72% de la population.

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des patients selon la durée de suivi pour la LMC :

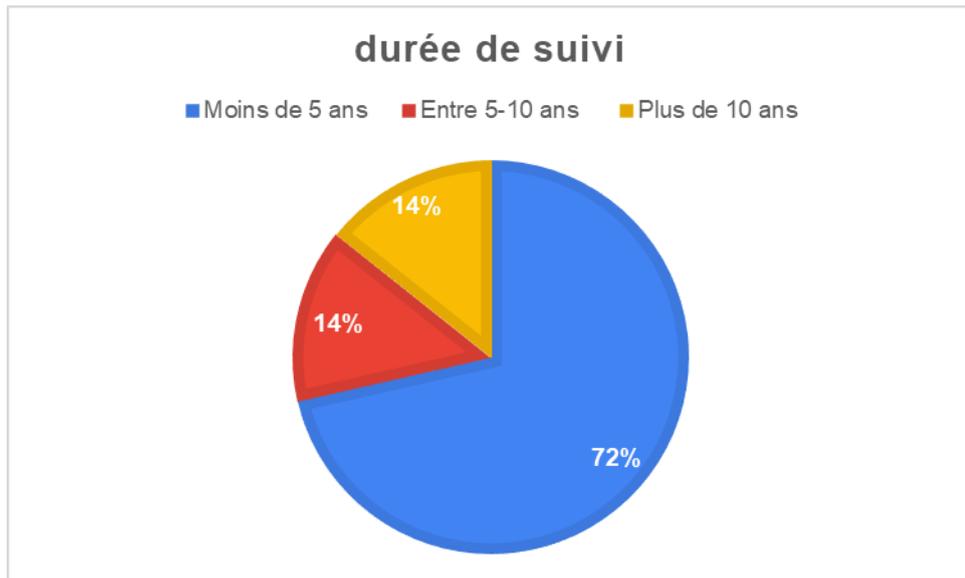


Figure 5: répartition des patients selon la durée de suivi pour LMC.

2.2 Centre hospitalier de suivi :

D'après nos résultats, 57,14 % des patients étaient suivis pour leur maladie au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech (CHU), tandis que 42,86 % des patients étaient suivis à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

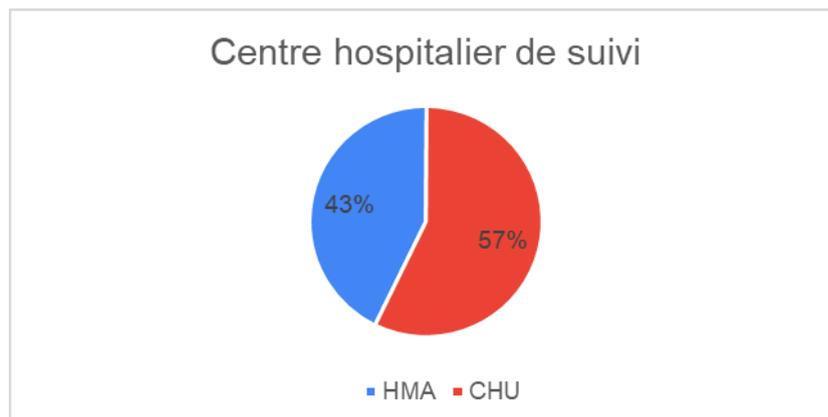


Figure 6: répartition des patients selon le centre hospitalier de suivi

2.3 Traitement utilisé :

Dans notre série, 75,5% des patients étaient sous imatinib, 18,3% sous nilotinib et 6,1% sous dasatinib représentés par le diagramme ci-dessous.

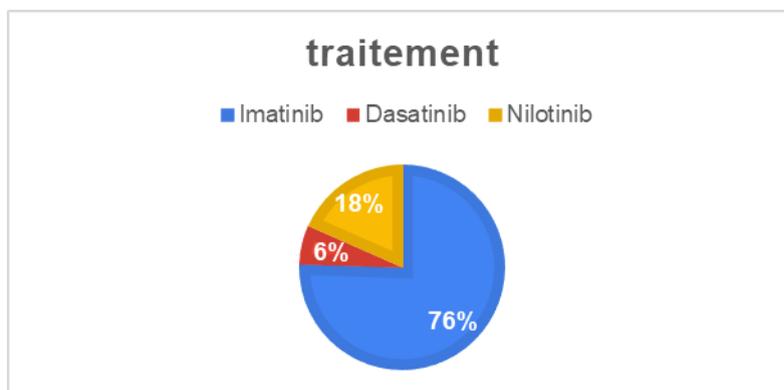


Figure 7: répartition des patients selon le traitement utilisé.

2.4 La compréhension de la maladie et du traitement :

D'après nos résultats 49% de la population avaient une compréhension moyenne de leur maladie et de leur traitement, 39% avaient une très bonne compréhension et seulement 12% avaient une faible compréhension.

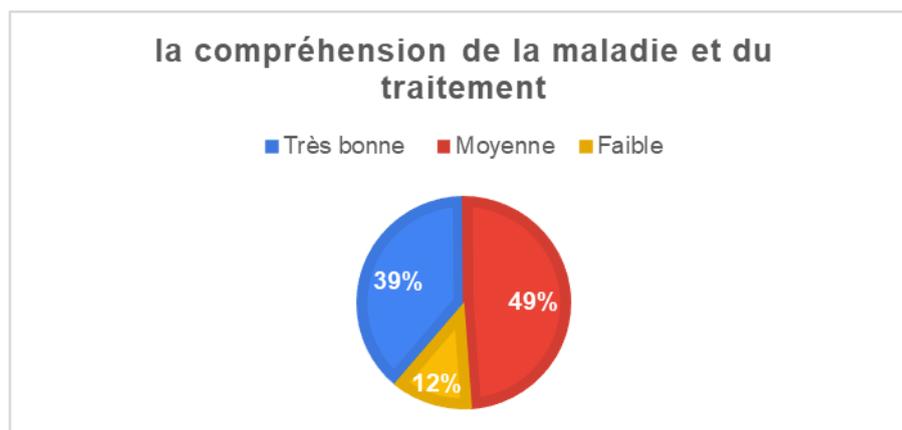


Figure 8: répartition des patients selon le niveau de compréhension de la maladie et du traitement.

2.5 Perception de l'importance du traitement :

La totalité de nos patients accordaient une importance à propos du traitement.



Figure 9:répartition des patients selon la perception de l'importance du traitement.

Tableau II : tableau récapitulatif des caractéristiques de la maladie et du traitement.

Les caractéristiques de la maladie et du traitement	Effectifs	Pourcentage
Durée de suivi pour la leucémie myéloïde chronique :		
Moins de 5 ans	35	72%
Entre 5 et 10 ans	07	14%
Plus de 10 ans	07	14%
Centre hospitalier de suivi :		
HMA	21	42.86%
CHU	28	57.14%
Traitement utilisé :		
Imatinib	37	76%
Dasatinib	03	06%
Nilotinib	09	18%
La compréhension de la maladie et du traitement :		
Très bonne	19	39%
Moyenne	24	49%
Faible	06	12%
La perception de l'importance du traitement		
Oui	49	100%
Non	00	00%

3. La relation médecin-patient et observance thérapeutique :

La majorité des patients, soit 91,8% de l'échantillon, jugent que la relation avec leur médecin avait une influence sur leur observance thérapeutique.



Figure 10:répartition des patients selon l'influence de la relation avec leur médecin sur leur observance thérapeutique.

4. L'observance thérapeutique :

4.1 Le taux d'observance thérapeutique :

D'après nos résultats, les patients adhérents constituaient 46,94 % de la population, tandis que 53,06 % étaient non adhérents.

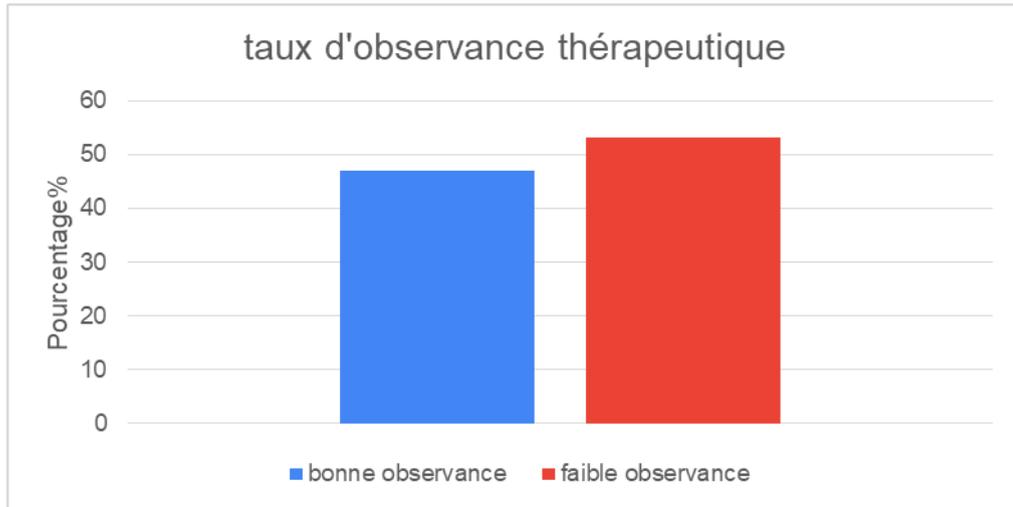


Figure 11 :répartition des patients selon le niveau d'observance thérapeutique.

4.2 Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :

Dans notre série d'étude 59,18% des patients avaient des difficultés à prendre leur traitement régulièrement, dont le coût élevé du traitement et les ruptures temporaires du traitement dans le centre hospitalier (CHU Med VI uniquement) représentaient les causes principales.

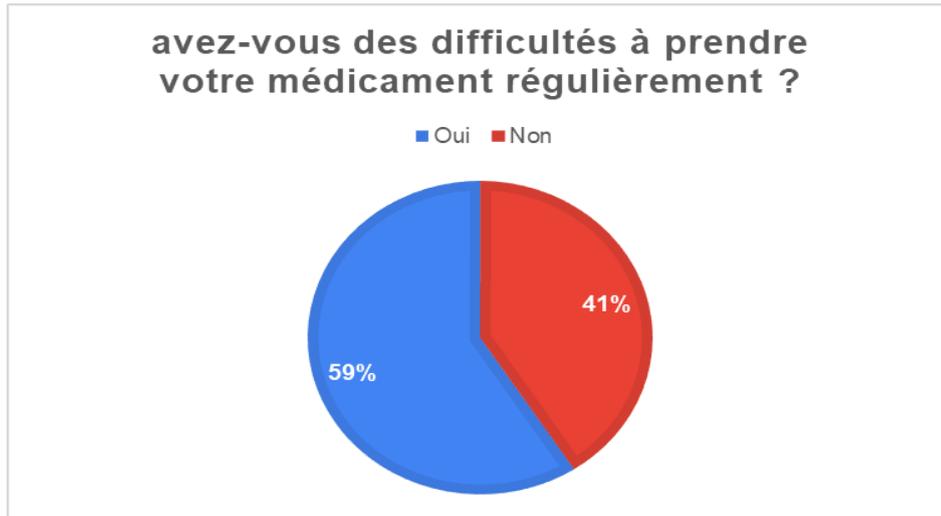


Figure 12: Répartition des patients selon leur perception des difficultés lors de la prise régulière du traitement.

Les obstacles à l'adhésion thérapeutique sont illustrés dans la figure ci-dessous :

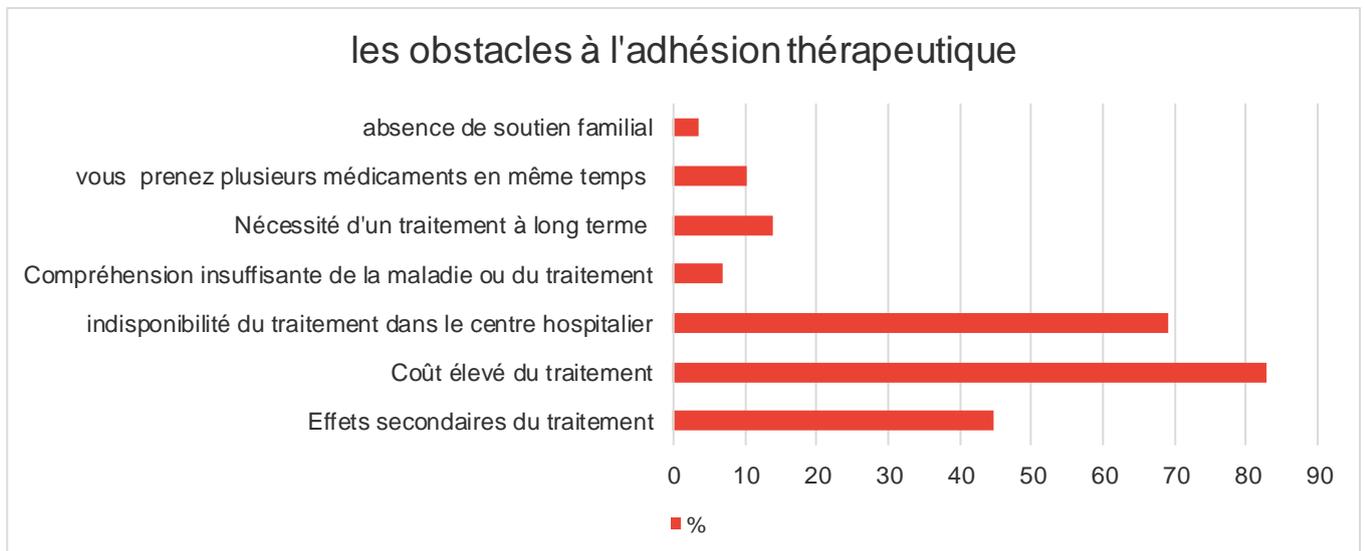


Figure 13: les obstacles à l'adhésion thérapeutique.

Tableau III : tableau récapitulatif des facteurs liés à l'observance thérapeutique.

Facteurs liés à l'observance thérapeutique	Effectif	Pourcentage
Evaluation de l'observance thérapeutique :		
Bonne observance	23	46.94%
Faible observance	26	53.06%
Avez-vous des difficultés à prendre votre médicament régulièrement ?		
Oui	29	59.18%
Non	20	40.81%
Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :		
Effets secondaires du traitement	13	44.8%
Coût élevé du traitement	24	82.7%
Indisponibilité du traitement dans le centre hospitalier	20	68.9%
Compréhension insuffisante de la maladie ou du traitement	02	6.8%
Nécessité d'un traitement à long terme	04	13.7%
La polymédication	03	10.3%
Absence de soutien familial	01	3.4%

II. Analyse bi-variée :

L'analyse bi-variée a permis d'étudier la corrélation entre différents facteurs sociodémographiques, facteurs liés à la maladie, facteurs liés au traitement, liés au système de soins et l'observance thérapeutique de nos patients.

1. Relation entre l'observance thérapeutique et le profil sociodémographique :

1.1 L'âge :

D'après nos résultats, il n'existe pas de corrélation significative entre l'observance thérapeutique et l'âge des patients car p (coefficient de Pearson) = 0,790.

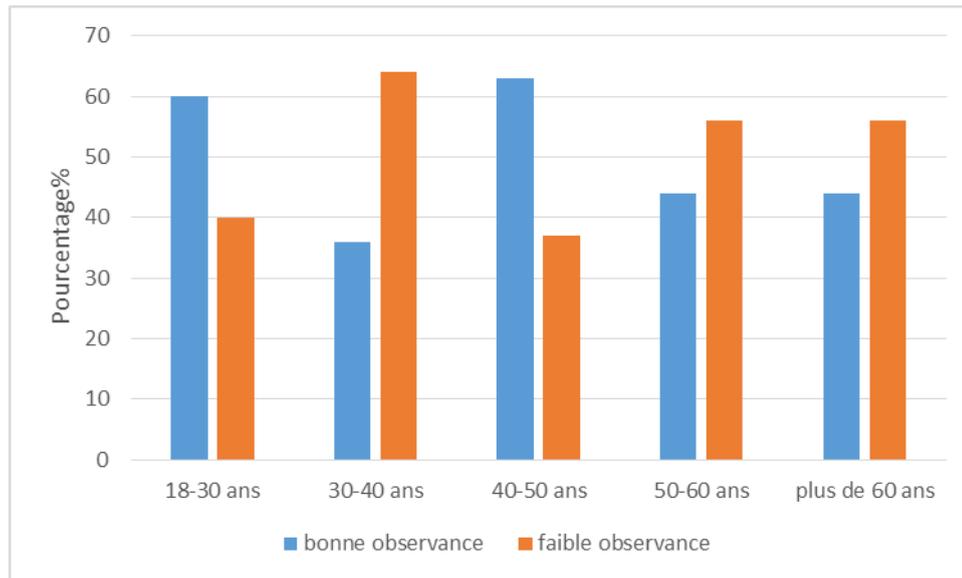


Figure 14: variabilité de l'observance thérapeutique selon les tranches d'âge.

1.2 Le sexe :

Nous avons trouvé que le taux d'observance thérapeutique était plus faible chez les femmes que chez les hommes. Ce résultat est statistiquement non significatif car $p = 0,907$.

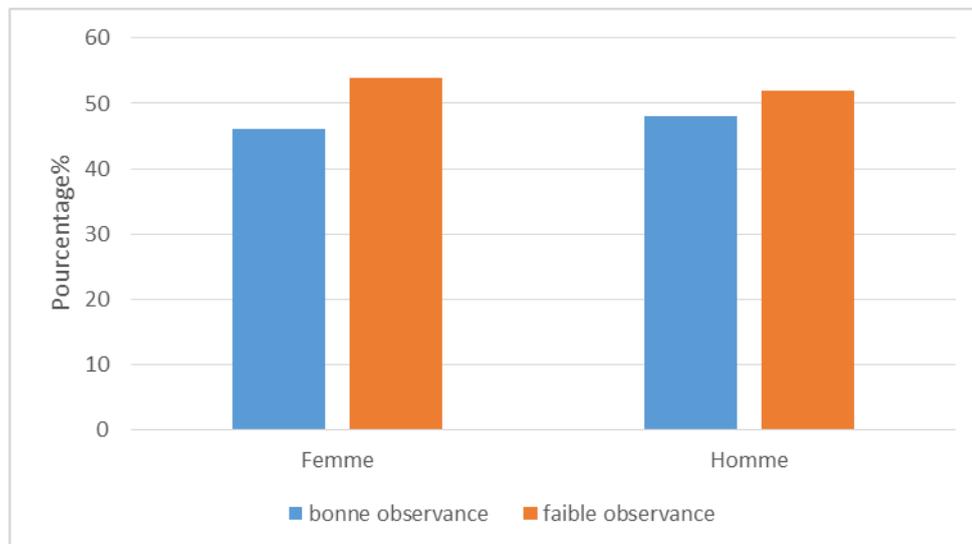


Figure 15 : variabilité de l'observance thérapeutique selon le sexe.

1.3 Lieu d'habitat :

Nous avons constaté que la majorité des patients d'origine rurale ont une faible observance, tandis que la plupart des patients d'origine urbaine ont une bonne observance, résultat statistiquement non significatif ($p=0.319$).

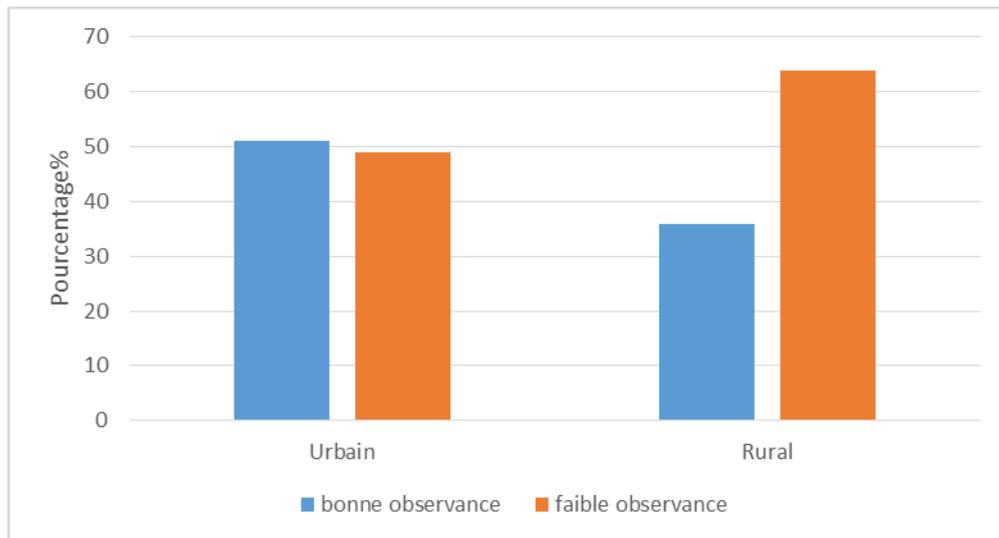


Figure 16: variabilité de l'observance thérapeutique selon le lieu d'habitat.

1.4 Niveau d'instruction :

D'après nos résultats, la plupart des patients ayant un niveau d'instruction universitaire avaient une bonne observance, alors que la majorité des patients avec un niveau primaire et secondaire présentaient une faible observance. Ce résultat est statistiquement non significatif ($p=0,063$).

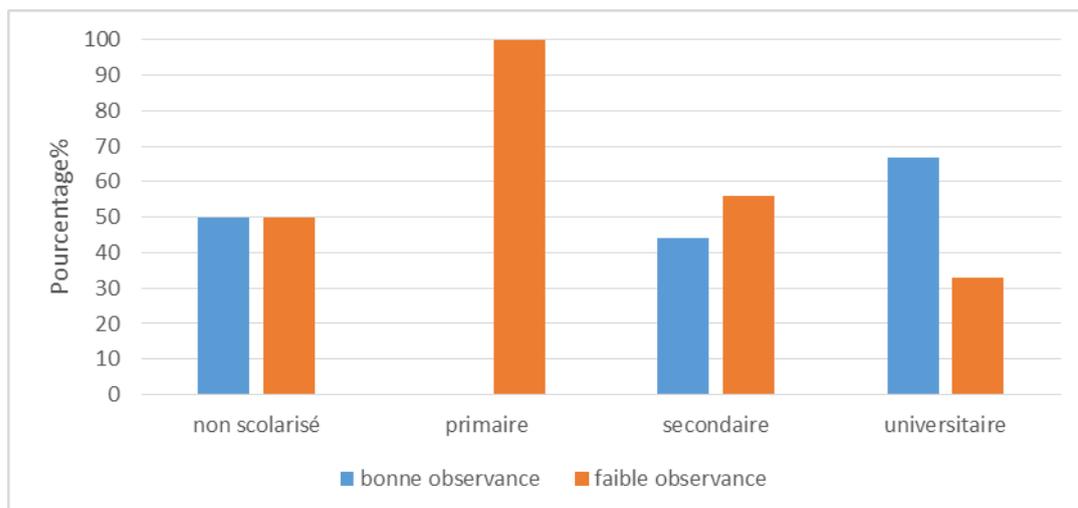


Figure 17 : variabilité de l'observance thérapeutique selon le niveau d'instruction.

Tableau IV : variabilité de l'observance thérapeutique selon les données sociodémographiques :

Les données sociodémographiques	Bonne observance N (%)	Faible observance N (%)	Khi-carré de Pearson P value
L'âge			
18-30 ans	3 (60%)	2 (40%)	0,790
30-40 ans	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
40-50 ans	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
50-60 ans	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
plus de 60 ans	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Le sexe			
Femme	12 (46,2%)	14 (53,8%)	0,907
Homme	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
Le lieu d'habitat			
Urbain	18 (51,4%)	17 (48,6%)	0,319
Rural	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
Le niveau d'instruction			
Non scolarisé	11 (50%)	11 (50%)	0,063
Primaire	0 (00%)	6 (100%)	
Secondaire	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Universitaire	8 (66,7%)	4 (33,3%)	

2. Relation entre l'observance thérapeutique et les caractéristiques de la maladie et du traitement :

2.1 La durée de suivi :

Nous avons trouvé que la majorité des patients ayant été suivis pendant plus de 5 ans présentaient une bonne observance, alors que la plupart des patients suivis pendant moins de 5 ans avaient une faible observance. Ce résultat est statistiquement non significatif ($p=0,053$).

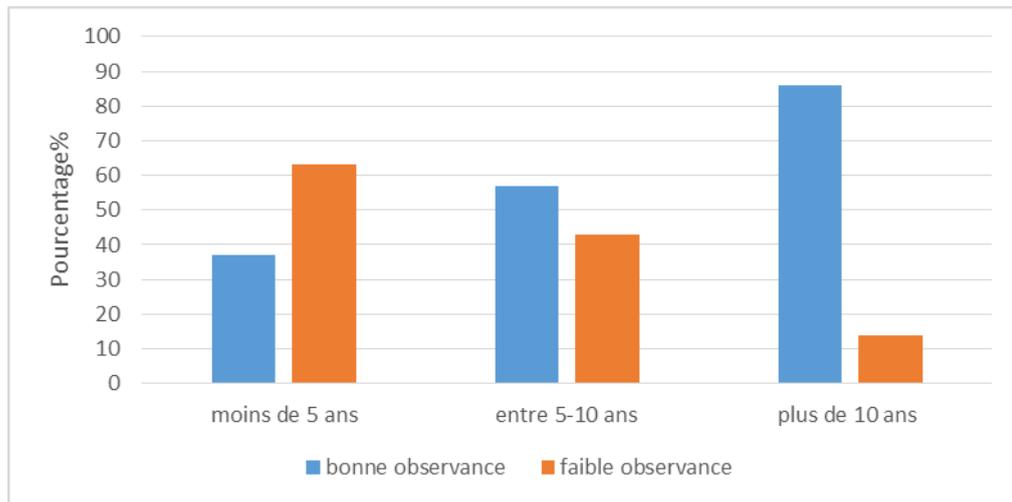


Figure 17: variabilité de l'observance thérapeutique selon la durée de suivi.

2.2 Traitement utilisé :

Nous avons constaté que les patients sous nilotinib présentaient une observance supérieure à ceux sous imatinib et dasatinib. Résultat statistiquement non significatif ($p=0,400$).

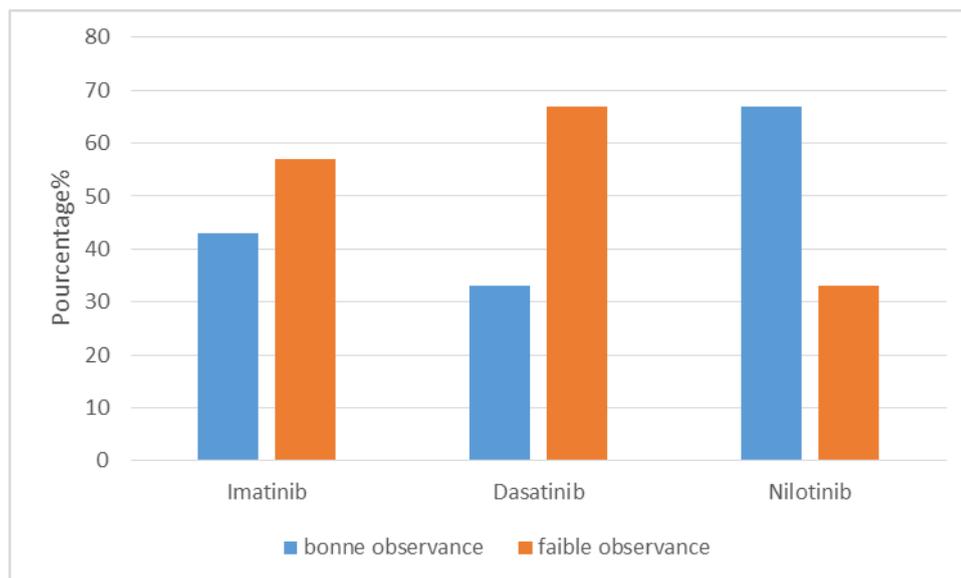


Figure 18 : variabilité de l'observance thérapeutique selon le traitement utilisé.

2.3 La compréhension de la maladie et du traitement :

Selon nos résultats, les patients ayant une très bonne compréhension de leur maladie et de leur traitement avaient une observance supérieure à ceux ayant une compréhension moyenne et faible. Ce résultat étant statistiquement non significatif ($p=0,191$).

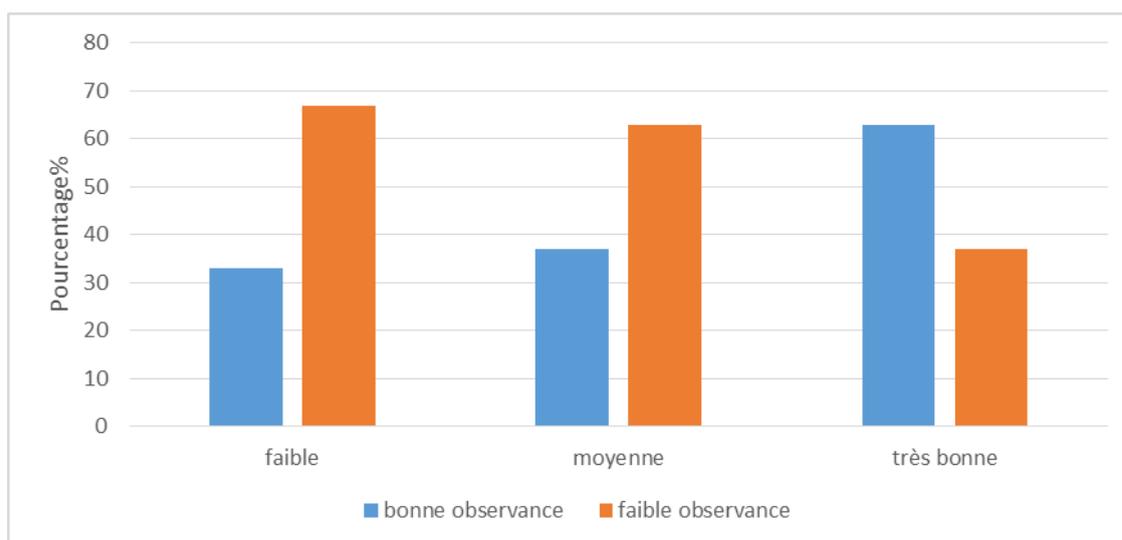


Figure 20 : relation entre l'observance thérapeutique et la compréhension de la maladie et du traitement

2.4 Effets secondaires du traitement :

Nous avons constaté que les patients ne présentant pas d'effets secondaires étaient les plus adhérents, mais ce résultat n'a pas atteint de signification statistique ($p=0,173$).

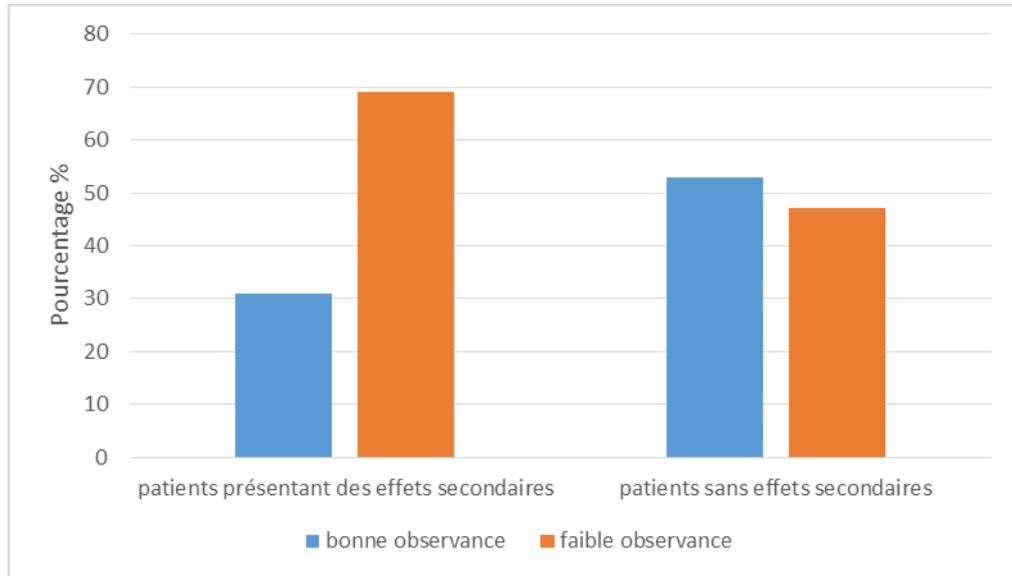


Figure 21 Variabilité de l'observance thérapeutique en fonction de la perception des effets secondaires du traitement.

2.5 La polymédication :

D'après nos résultats, il n'existe pas de corrélation significative entre l'observance thérapeutique et le nombre de médicament ($p=0,626$).

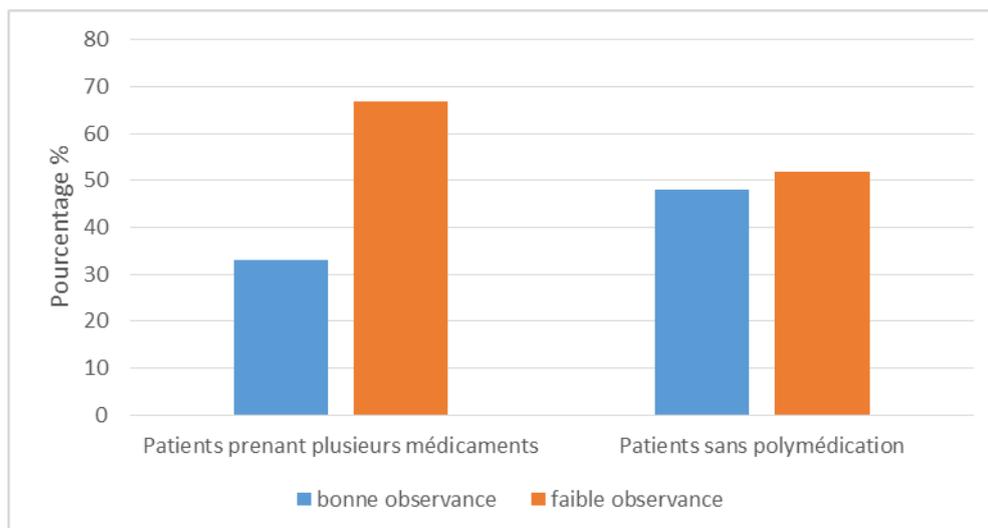


Figure 19: relation entre l'observance thérapeutique et la polymédication.

Tableau V : variabilité de l'observance selon les caractéristiques de la maladie et du traitement.

Les caractéristiques de la maladie et du traitement :	Bonne observance N (%)	Faible observance N (%)	Khi-carré de Pearson P value
La durée de suivi :			
Moins de 5 ans	13 (37,1%)	22 (62,9%)	0,053
Entre 5-10 ans	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
Plus de 10 ans	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Le traitement utilisé :			
Imatinib	16 (43,2%)	21 (56,8%)	0,400
Dasatinib	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Nilotinib	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
La compréhension de la maladie et du traitement :			
Faible	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0,191
Moyenne	9 (37,5%)	15 (62,5%)	
Très bonne	12 (63,2%)	7 (36,8%)	
Les effets secondaires du traitement :			
Patients présentant des effets secondaires	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,173
Patients sans effets secondaires	19 (52,8%)	17 (47,2%)	
La polymédication :			
Patients prenant plusieurs médicaments	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,626
Patients sans polymédication	22 (47,8%)	24 (52,2%)	

3. Relation entre l'observance thérapeutique et les facteurs liés au système de soins :

3.1 Centre hospitalier de suivi :

D'après nos résultats, la majorité des patients suivis à l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) avaient une bonne observance, tandis que la plupart des patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI (CHU) avaient une faible observance. Ce résultat est statistiquement significatif ($p=0,003$).

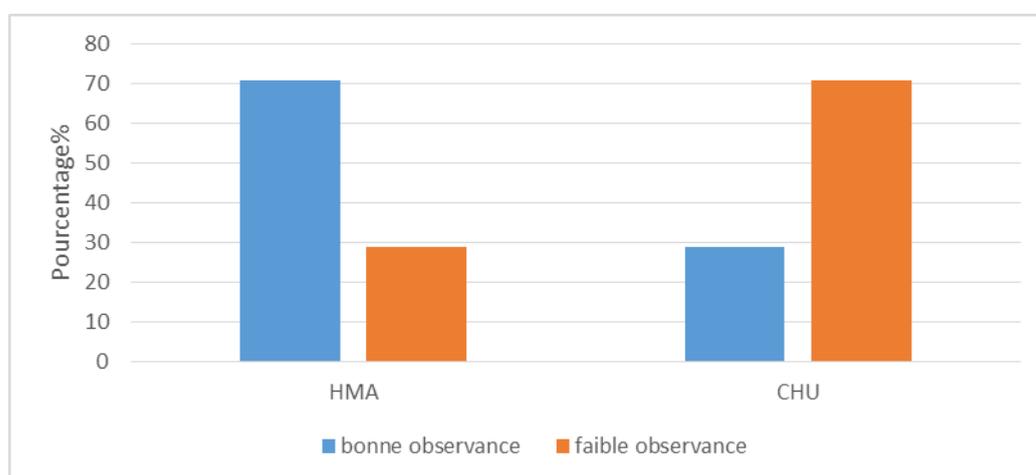


Figure 20: variabilité de l'observance thérapeutique selon le centre hospitalier de suivi.

3.2 Relation entre le centre hospitalier de suivi et la cause de faible observance :

Nous avons constaté que l'indisponibilité du traitement constituait la principale cause de faible observance chez les patients suivis au niveau du centre hospitalier universitaire, tandis que pour les patients suivis à l'hôpital militaire Avicenne, les principales raisons étaient l'oubli et l'arrêt volontaire du traitement. Ce résultat est statistiquement significatif ($p=0,010$).

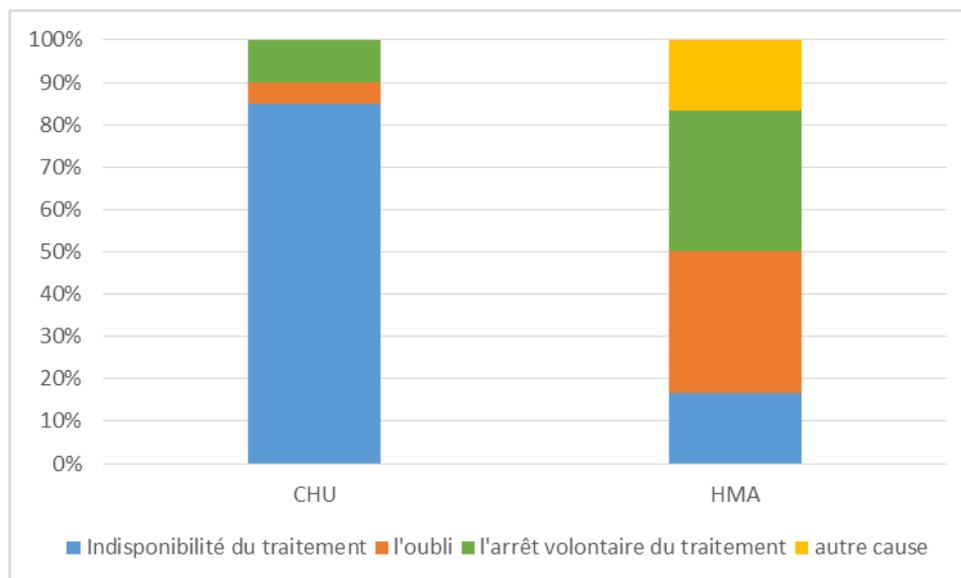


Figure 21: Relation entre le centre hospitalier de suivi et la cause de faible observance.

tableau VI : variabilité de l'observance thérapeutique selon le centre hospitalier de suivi.

Le centre hospitalier de suivi :	Bonne observance N (%)	Faible observance N (%)	Khi-carré de Pearson P value
HMA	15 (71,4%)	6 (28,6%)	0,003
CHU	8 (28,6%)	20 (71,4%)	

Tableau VII : Relation entre le centre hospitalier de suivi et la cause de faible observance.

Les causes de la faible observance :	Centre hospitalier de suivi		Khi-carré de Pearson P value
	CHU N (%)	HMA N (%)	
Indisponibilité du traitement	17 (85%)	1 (16,7%)	0,010
L'oubli	1 (5%)	2 (33,3%)	
L'arrêt volontaire du traitement	2 (10%)	2 (33,3%)	
autre cause	0 (00%)	1 (16,7%)	

ECHANTILLON DES MEDECINS :

I. Analyse descriptive :

Nous avons colligé 24 médecins hématologues pendant 03 mois, leurs caractéristiques étaient les suivantes :

1. Le profil professionnel :

1.1 La région d'exercice :

D'après nos résultats la majorité des médecins était de la région de Marrakech soit 45,8% (11 médecins).

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des médecins selon la région d'exercice :

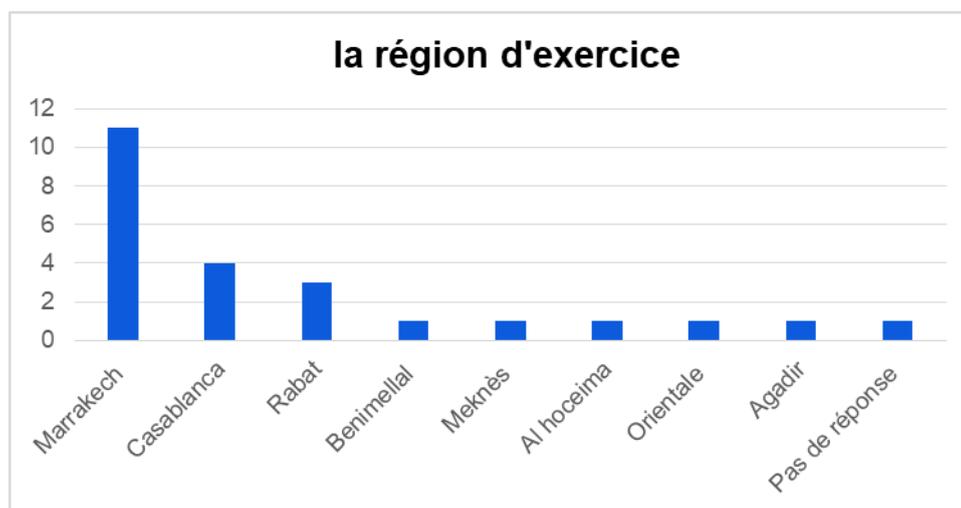


Figure 22:répartition des médecins selon la région d'exercice.

1.2 La structure d'exercice :

Dans notre série d'étude, 58 % des médecins exerçaient au niveau des centres hospitaliers universitaires (CHU), 17 % exerçaient dans le secteur libéral, 13 % à l'hôpital militaire et 8 % au niveau des centres hospitaliers provinciaux (CHP).

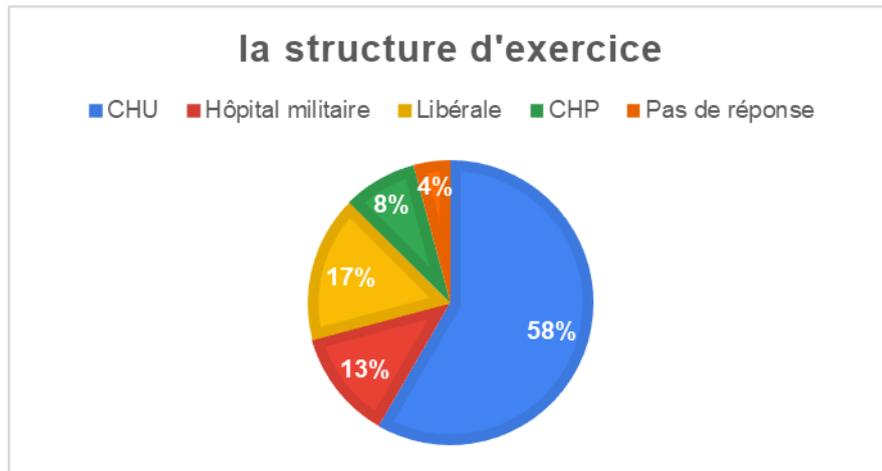


Figure 23: répartition des médecins selon la structure d'exercice.

1.3 Année d'exercice :

Dans notre série d'étude, 38% des médecins ont une expérience professionnelle de moins de 5 ans, 29% ont une expérience entre 5 et 10 ans et 33% ont exercé en tant que médecin hématologue pendant plus de 10 ans.

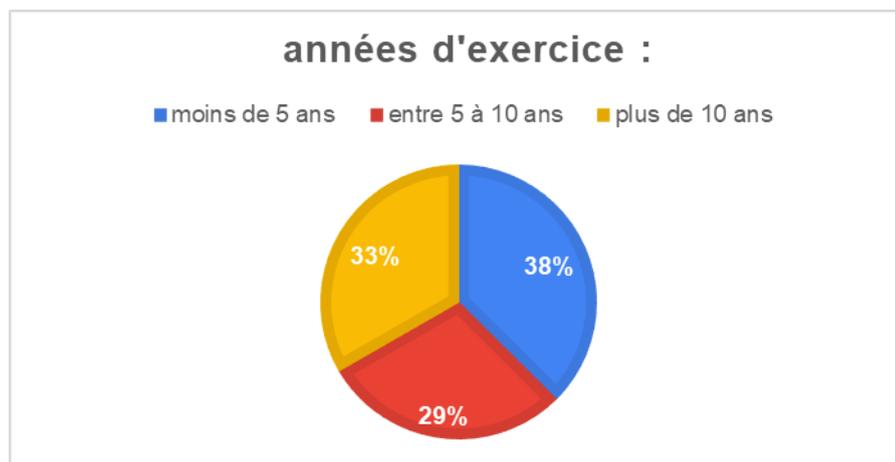


Figure 24: répartition des médecins selon les années d'exercice.

1.4 Nombre de patients atteints de LMC traités par an :

D'après nos résultats, le nombre des patients atteints de LMC traités par an était moins de 10 patients pour la majorité des médecins soit 45,83%.

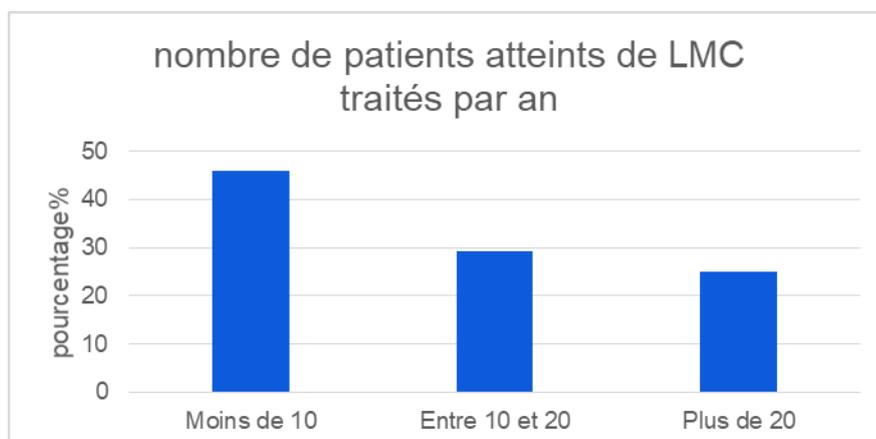


Figure 25:répartition des médecins selon le nombre de patients atteints de LMC traités par an.

Tableau VIII : tableau récapitulatif des caractéristiques professionnelles des médecins hématologues :

Les caractéristiques professionnelles des médecins hématologues	Effectif	Pourcentage%
La région d'exercice		
Marrakech	11	45.83%
Casablanca	04	16.66%
Rabat	03	12.5%
Benimellal	01	4.16%
Meknès	01	4.16%
Al hoceima	01	4.16%
Orientale	01	4.16%
Agadir	01	4.16%
Pas de réponse	01	4.16%

La structure d'exercice		
CHU	14	58.33%
Hôpital militaire	03	12.5%
Libérale	04	16.66%
CHP	02	8.33%
Pas de réponse	01	4.16%
Année d'exercice		
Moins de 5 ans	09	37,5%
Entre 5 à 10 ans	07	29,16%
Plus de 10 ans	08	33,33%
Nombre de patients atteints de LMC traités par an		
Moins de 10	11	45.83%
Entre 10 et 20	07	29.16%
Plus de 20	06	25%

2. L'observance thérapeutique chez les patients atteints LMC et facteurs influençant leur adhésion : perception des médecins hématologues :

2.1 Le taux d'observance thérapeutique selon la perception des médecins :

50 % des médecins estimaient que plus de 90 % de leurs patients suivaient correctement leur traitement. Pour 33 % des médecins, ce taux d'observance se situait entre 50 % et 90 %, tandis que seulement 17 % estimaient que moins de 50% des patients suivaient correctement leur traitement.

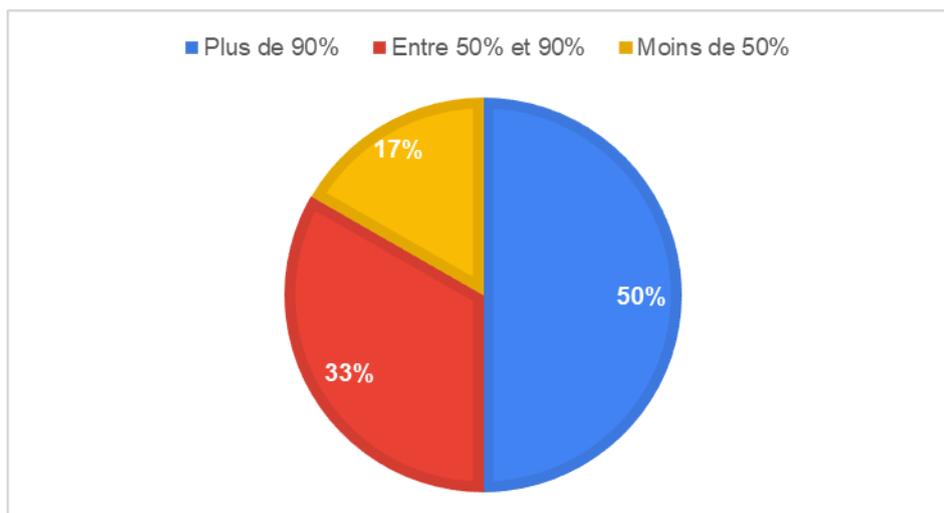


Figure 26: Pourcentage des patients adhérents selon les médecins traitants.

2.2 Les principaux obstacles à l'observance thérapeutique :

Selon la perception des médecins, le coût élevé du traitement (62,5% des médecins) et son indisponibilité au niveau des centres hospitaliers (62,5% des médecins) constituent les principaux obstacles à l'adhésion thérapeutique chez leurs patients.

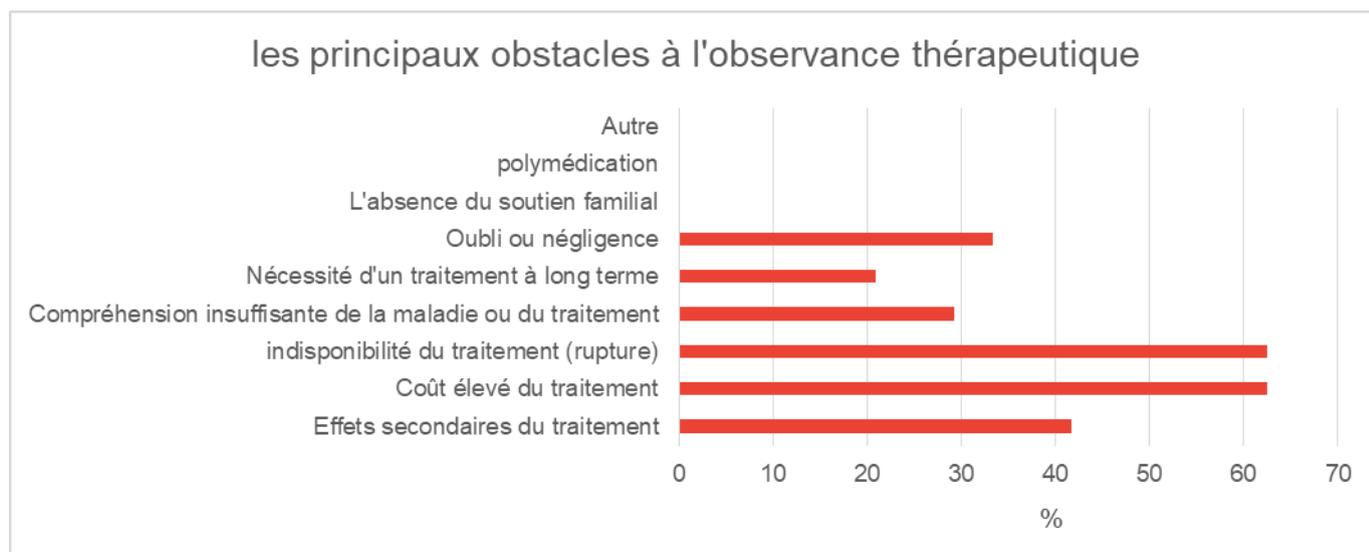


Figure 27: les principaux obstacles à l'observance thérapeutique selon la perception des médecins.

2.3 Les facteurs facilitant l'adhésion thérapeutique :

La majorité des médecins soit 91,6% jugeaient que la compréhension de la maladie et du traitement constituait le principal facteur facilitant l'adhésion thérapeutique, les autres facteurs mentionnés étaient la présence d'une assurance maladie (79,1% des médecins), L'accessibilité aux soins de santé (79,1% des médecins) et la relation médecin-malade de qualité (75% des médecins).

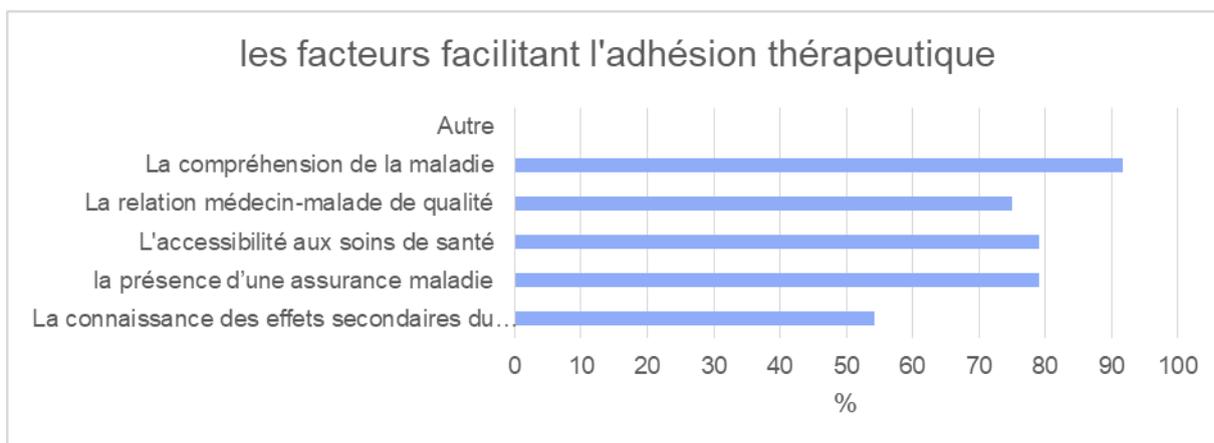


Figure 31 les facteurs facilitant l'adhésion thérapeutique selon la perception des médecins.

2.4 Le niveau de compréhension de la maladie et du traitement

Le niveau de compréhension de la maladie et du traitement par les patients est jugé moyen par la majorité des médecins, soit 58,3 %. Seulement 4,1 % des médecins estiment que ce niveau est faible chez leurs patients.

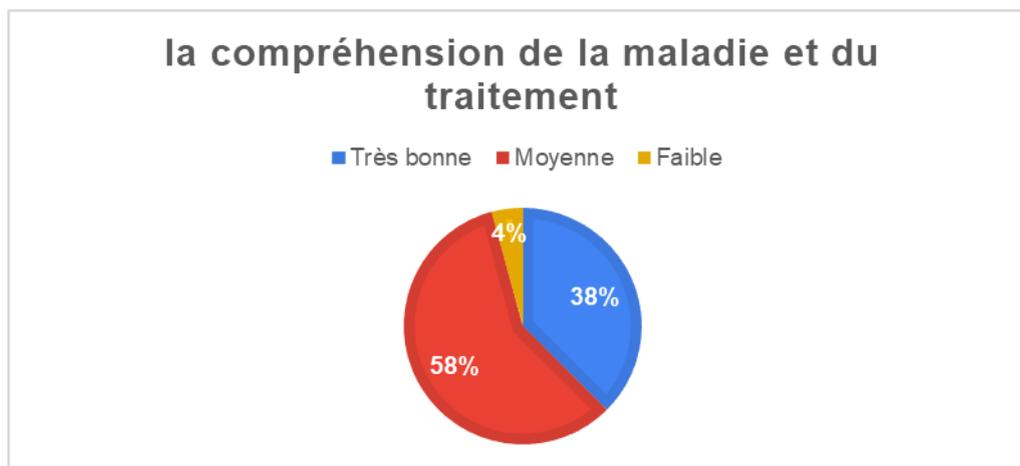


Figure 32 : Le niveau de compréhension de la maladie et du traitement d'après les médecins.

2.5 Les facteurs socioéconomiques et adhésion thérapeutique :

La grande majorité des médecins, soit 87,5 %, considéraient que les facteurs socio-économiques tels que le niveau d'éducation, la situation financière et le soutien familial jouaient un rôle crucial dans l'adhésion thérapeutique de leurs patients.

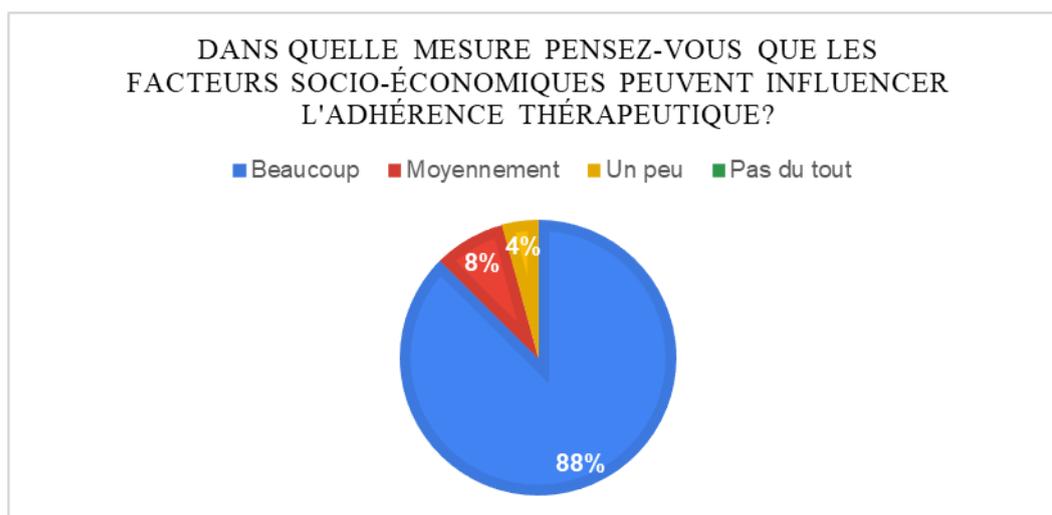


Figure 28: L'influence des facteurs socioéconomiques sur l'adhésion thérapeutique selon les médecins.

2.6 Les moyens utilisés pour encourager l'observance thérapeutique des patients :

D'après nos résultats, l'éducation sur la maladie et le traitement était le moyen le plus largement utilisé par les médecins hématologues pour encourager l'observance thérapeutique de leurs patients (95,5 % des médecins).

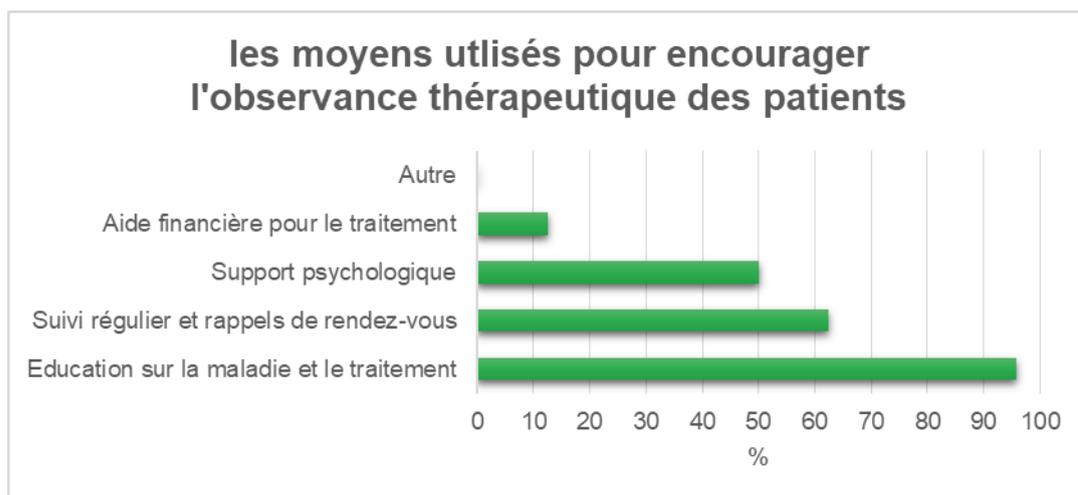


Figure 29: les moyens utilisés par les médecins pour encourager l'observance thérapeutique de leurs patients.

3. L'observance thérapeutique et pronostique de la LMC :

Dans notre série d'étude, la totalité des médecins jugeait que le pronostic de la leucémie myéloïde chronique est étroitement lié à l'observance thérapeutique des patients.

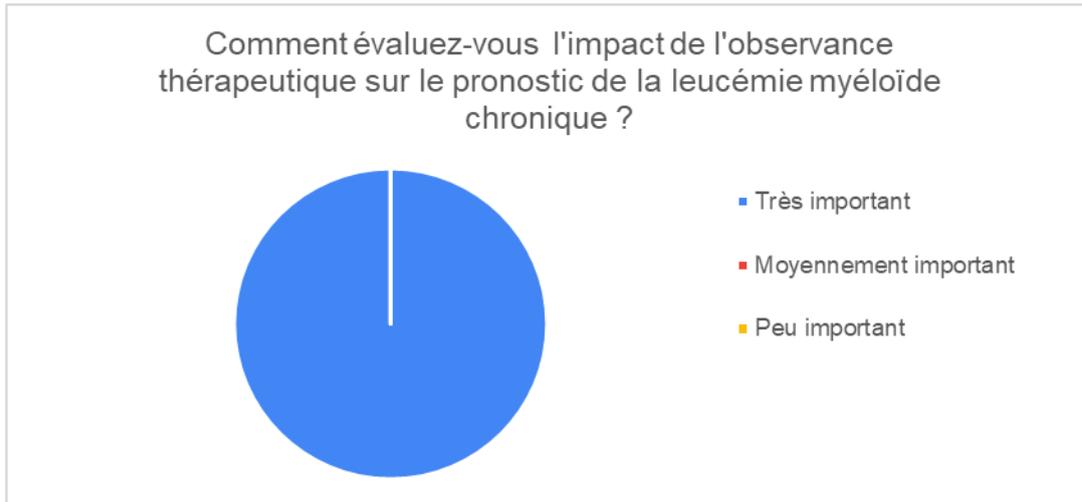


Figure 30: relation entre l'observance thérapeutique et pronostic de la LMC.

Tableau IX : tableau récapitulatif de la perception des médecins concernant l'observance thérapeutique des patients atteints de LMC :

Caractéristiques :	Effectifs :	Pourcentage% :
Le taux d'observance thérapeutique selon la perception des médecins :		
Plus de 90%	12	50%
Entre 50% et 90%	08	33.33%
Moins de 50%	04	16.66%
Les principaux obstacles à l'observance thérapeutique :		
Effets secondaires du traitement	10	41.66%
Coût élevé du traitement	15	62.5%
Indisponibilité du traitement (rupture)	15	62.5%
Compréhension insuffisante de la maladie ou du traitement	07	29.16%
Nécessité d'un traitement à long terme	05	20.83%
Oubli ou négligence	08	33.33%
L'absence du soutien familial	00	00%
Polymédication	00	00%
Autre	00	00%
Les facteurs facilitant l'adhésion thérapeutique :		
La connaissance des effets secondaires du traitement	13	54.16%
La présence d'une assurance maladie	19	79.16%
L'accessibilité aux soins de santé	19	79.16%
La relation médecin-malade de qualité	18	75%
La compréhension de la maladie	22	91.66%
Autre	00	00%
Le niveau de compréhension de la maladie et du traitement selon la perception des médecins :		
Très bonne	09	37.5
Moyenne	14	58.33%
Faible	01	4.16%
Dans quelle mesure pensez-vous que les facteurs socio-économiques tels que le niveau d'éducation, la situation financière et le soutien familial peuvent influencer l'adhérence thérapeutique ?		
Beaucoup	21	87.5%
Moyennement	02	8.33%
Un peu	01	4.16%
Pas du tout	00	00%
Les moyens utilisés pour encourager l'observance thérapeutique des patients :		
Education sur la maladie et le traitement	23	95.83%
Suivi régulier et rappels de rendez-vous	15	62.5%
Support psychologique	12	50%
Aide financière pour le traitement	03	12.5%
Autre	00	00%
Comment évaluez-vous l'impact de l'observance thérapeutique sur le pronostic de la leucémie myéloïde chronique ?		
Très important	24	100%
Moyennement important	00	00%
Peu important	00	00%

ANALYSE COMPARATIVE :

L'objectif de cette analyse est de confronter les résultats des patients avec les perceptions des médecins hématologues concernant l'observance thérapeutique, les obstacles à une bonne adhésion au traitement et la compréhension de la maladie et du traitement.

I. Le taux d'observance thérapeutique :

D'après nos résultats et selon la méthode utilisée pour mesurer l'observance thérapeutique chez les patients inclus dans notre étude, nous avons constaté une grande différence entre le taux d'observance évalué chez les patients atteints de LMC et celui estimé par leurs médecins hématologues. Le taux d'observance thérapeutique mesuré dans notre population était de 46,94 %, tandis que 50 % des médecins estimaient que ce taux était supérieur à 90 % et 33 % estimaient qu'il était supérieur à 50 %. Ainsi, nos résultats indiquent que 83 % des médecins hématologues se montraient optimistes concernant l'observance thérapeutique chez leurs patients.

II. Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :

D'après nos résultats, il y avait une grande concordance entre les patients et les médecins concernant les obstacles à la bonne observance thérapeutique. Les patients et les médecins étaient d'accord pour considérer le coût élevé du traitement, l'indisponibilité du traitement dans le centre hospitalier et les effets secondaires du traitement comme les principaux obstacles à l'observance.

Tableau X : les obstacles à l'adhésion thérapeutique d'après les patients et les médecins.

Les obstacles à l'adhésion thérapeutique :	Réponses des patients : N (%)	Réponses des médecins : N (%)
Coût élevé du traitement	24 (83%)	15 (62%)
indisponibilité du traitement dans le centre hospitalier	20 (69%)	15 (62%)
Effets secondaires du traitement	13 (45%)	10 (42%)
Compréhension insuffisante de la maladie ou du traitement	02 (7%)	07 (29%)
Nécessité d'un traitement à long terme	04 (14%)	05 (21%)
polymédication	03 (10%)	00 (00%)
absence de soutien familial	01 (3%)	00 (00%)

III. La compréhension de la maladie et du traitement :

Dans notre série d'étude, il y avait une grande concordance entre le niveau de compréhension de la maladie et du traitement par les patients et celui jugé par leurs médecins, puisque la plupart des patients et médecins ont estimé que cette compréhension était moyenne, et que plus de 35 % des deux groupes ont jugé qu'elle était très bonne.



DISCUSSION



I. Généralités sur la leucémie myéloïde chronique :

1. Définition :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Il s'agit d'une prolifération monoclonale affectant la cellule souche pluripotente hématopoïétique, prédominant sur la lignée granuleuse.[1]

2. Historique :

En 1827 **Alfred Velpeau** avait décrit une patiente présentant probablement une LMC avec comme symptômes : une fièvre, asthénie, augmentation du volume de l'abdomen. A l'autopsie, on retrouvait une hépatosplénomégalie et un sang avec un aspect de pus.

En 1844 **Alfred Donné** décrit un cas similaire de sang semi purulent avec au microscope une majorité de cellules incolores qui représentaient les globules blancs.

En 1845, **John Hugues Bennett** étudie le cas d'un patient souffrant d'une augmentation anormale de la rate, du foie et présentant un taux excessif de globules blancs dans le sang donnant un aspect de sang purulent. Pour lui, le problème se situe au niveau de la moelle osseuse, siège de la fabrication du sang. Il donne à ce phénomène le nom de « leucémie », du grec leukos, "blanc" [9]

Un siècle plus tard, en 1960, deux chercheurs américains de l'université de Philadelphie, **Peter Nowell** et **David Hungerford** découvrent sur le caryotype de patients atteints de leucémie, la présence d'un petit chromosome anormal qu'ils vont nommer « chromosome de Philadelphie », du nom de la ville où la découverte a été faite. C'est la première fois qu'une anomalie chromosomique est associée de façon spécifique à une pathologie hématologique.[10]

Il faudra encore attendre 1970, pour pouvoir identifier clairement ce chromosome.

Trois ans plus tard, à Chicago, le Docteur **Janet D. Rowley** réussit à montrer que cette anomalie résulte d'une « translocation », c'est-à-dire d'un échange de fragments génétiques entre un chromosome 9 et un chromosome 22, lors de la division cellulaire.

Ce chromosome est étudié en particulier par **Rowley** qui confirme, en 1973, l'existence d'un échange de fragments entre les chromosomes 9 et 22 : c'est la translocation t (9 ; 22). Puis, les connaissances en biologie moléculaire évoluant, elle montre dans les années 80 que le chromosome Philadelphie porte bien un gène anormal, formé d'un fragment du gène BCR sur le chromosome 22, accolé à un autre fragment du gène ABL issu du chromosome 9.[7]

En 1983, **Witte et al.** découvrent que le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine possédant une activité tyrosine kinase.[11]

En 1990, **Daley et al.** démontrent que des souris irradiées, puis greffées avec des cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse transduites avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire codant pour BCR-ABL, développent une maladie proche de la LMC.[12]

En 1996, **Drucker et al.** identifient un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine-kinase de BCR-ABL qui s'avère efficace dans des essais thérapeutiques.[13]

En 1998, les **laboratoires Novartis** ont commercialisé un médicament anti tyrosine kinase qui va agir précisément au niveau de la protéine ABL1. Ce médicament est l'imatinib mésylate (Glivec®), anciennement dénommé Signal Transduction Inhibitor 571 (STI571). Il a révolutionné le traitement de la LMC.[14]

En 2001, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la LMC par la présence du chromosome Philadelphie ou de son transcrite de fusion moléculaire BCR-ABL. Cette translocation anormale donne naissance à un gène de fusion nommé « BCR-ABL » qui produit une protéine ayant une activité « tyrosine kinase » durable. [15]

A côté de l'imatinib mésylate, d'autres médicaments, les inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième génération (ITK2), puis ceux de troisième génération (ITK3), ont révolutionné la prise en charge de LMC en 2006 et 2007. Ce sont le dasatinib (Sprycel®) des laboratoires Bristol-Myers Squibb, le nilotinib (Tasigna®) des laboratoires Novartis, le bosutinib (Bosulif®) des laboratoires Pfizer et enfin le ponatinib (Iclusig®) des laboratoires Ariad.

3. Epidémiologie :

La LMC est une hémopathie rare dans le monde, avec une incidence annuelle de 1,6 cas pour 100.000 habitants.

Bien que pouvant affecter n'importe quelle tranche d'âge, l'âge médian lors du diagnostic est d'environ 55 ans.

Des cas pédiatriques existent : 10 % des nouveaux diagnostics de LMC sont portés chez des patients de moins de 20 ans. [16]

Il existe une légère prédominance masculine avec un ratio homme-femme de 1,4 à 2,2 pour 1, mais l'évolution clinique est similaire dans les deux sexes.[17]

Il ne semble pas exister de transmission héréditaire de la maladie ni de préférence pour un groupe HLA particulier bien que quelques cas familiaux de LMC aient été décrits. [18]

4. Les facteurs étiologiques :

Si dans la majorité des cas aucune étiologie n'est retrouvée, deux circonstances favorisantes essentielles sont reconnues : l'exposition aux radiations ionisantes et au benzène.[18]

Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives.[3]

Les agents chimio thérapeutiques, des immunosuppresseurs pourraient également jouer un rôle favorisant.[1]

5. Physiopathologie :

5.1 Prolifération monoclonale

La LMC est une prolifération clonale acquise maligne qui apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B.[19]

5.2 Chromosome Philadelphie

Le chromosome « Philadelphie » (référence au lieu de sa découverte par Nowell et Hungerford en 1960) est un chromosome 22 porteur d'une délétion partielle du bras long (22q). (Figure 36)

Ce chromosome est le résultat d'une translocation entre le bras long (q) du chromosome 22, au niveau de la bande 11 avec le bras long (q) du chromosome 9, au niveau de la bande 34. L'anomalie est donc notée t(9;22)(q34;q11).

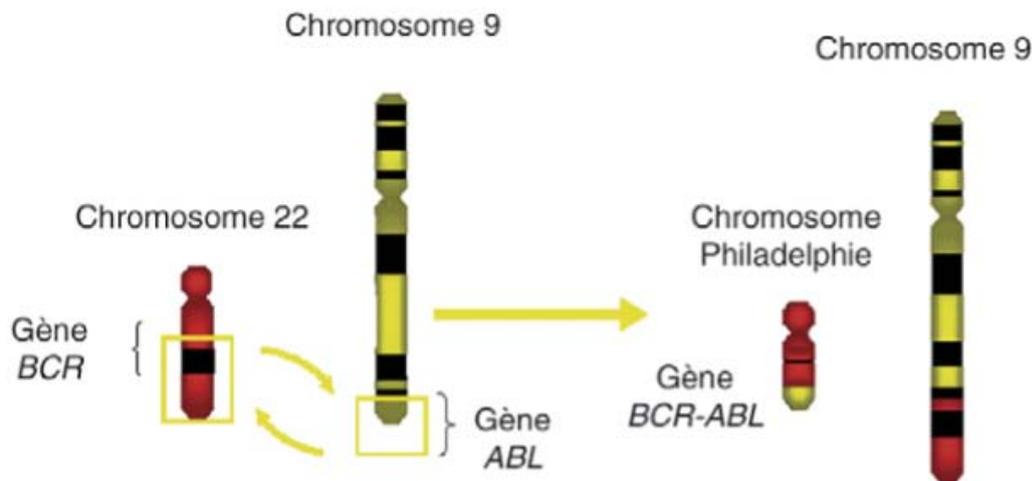


Figure 31: Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22).ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique BCR-ABL. [3]

Sur le chromosome 22 raccourci (Ph1), la translocation met au contact un gène appelé BCR (Break Cluster Region) du chromosome 22 avec un oncogène, le gène ABL (c-ABL) du chromosome 9.

La fusion de ces gènes (BCR-ABL) code la production d'une protéine chimérique dite BCR-ABL ayant une forte activité tyrosine kinase. L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères majeurs de diagnostic de la leucémie myéloïde chronique, présent chez 90 à 95 % des malades.

Dans de rares cas, les translocations de variants impliquant d'autres chromosomes ou des translocations cryptiques peuvent survenir.[20]

Dans 5% des cas, le gène de fusion BCR-ABL résulte soit d'une translocation variante complexe impliquant un 3ème parfois plusieurs chromosomes, soit d'une insertion cryptique de matériel chromosomique indétectable par les techniques cytogénétiques conventionnelles.

Dans ce dernier cas, la LMC est dite Ph négative-BCR-positif et seules les techniques de FISH et de biologie moléculaire (RT-PCR) permettront la détection du gène hybride et du transcrit BCR-ABL.[21]

5.3 Gene BCR et sa protéine

Le gène BCR, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée major-breakpoint cluster region (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC.

Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri-chromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire.

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines (figure 37).

Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine ABL et la protéine Grb2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]).

La partie C-terminale de BCR, absente dans la protéine de fusion BCR-ABL, a une fonction GAP (GTPase activating protein) pour les protéines G de type Rac. Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-ABL, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires. Les fonctions réelles de la protéine BCR sont, néanmoins, peu connues.

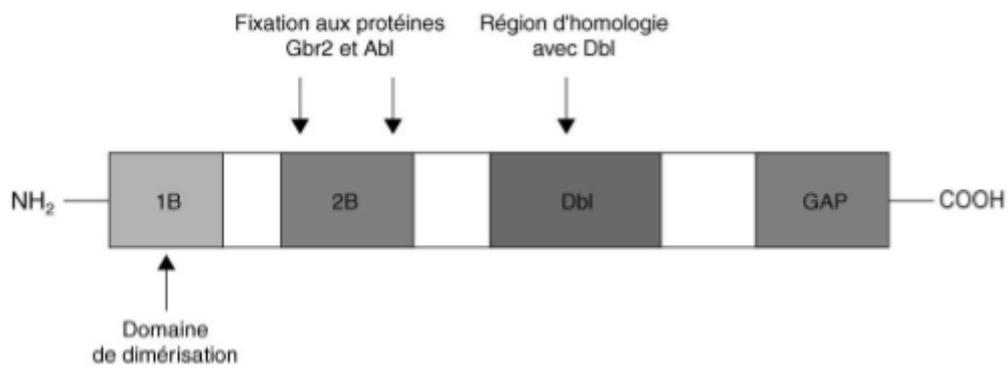


Figure 32: Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine.[3]

5.4 Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson (c-ABL) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (v-ABL), responsable d'une leucémie chez la souris.

Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb.

Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b.

La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante.

La structure de la protéine cellulaire ABL est hautement conservée. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire, la protéine ABL possède des domaines d'homologie SH (Src Homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL (Figure 38).

Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour Nuclear Localization Signal) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et à l'ADN.

On peut remarquer que la protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique.

Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G0, ABL se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'ABL, ce qui permet son activation.

Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance. [3]

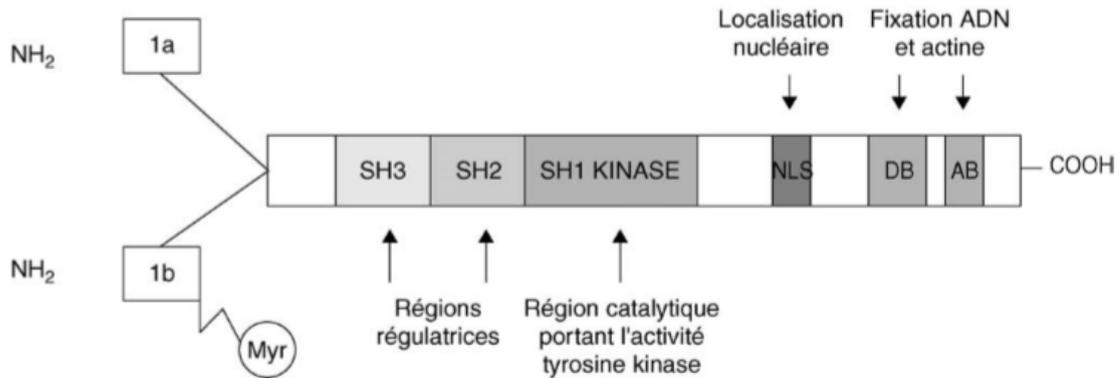


Figure 38 : Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine. [3]

5.5 Réarrangement BCR-ABL et protéine de fusion

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspondent aux cinq exons impliqués (exons 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5).

La coupure au sein de cette région se produit préférentiellement entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4.

Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa.

Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.

Il existe d'autres variantes de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (minor BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine

chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène BCR interrompu dans la I-BCR (micro -BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose (figure 39).

La protéine BCR-ABL de 210 kDa comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'ABL. Du côté BCR, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son autoactivation par transphosphorylation.

De plus, la perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL.

La protéine tyrosine kinase ABL physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à BCR modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase. [3]

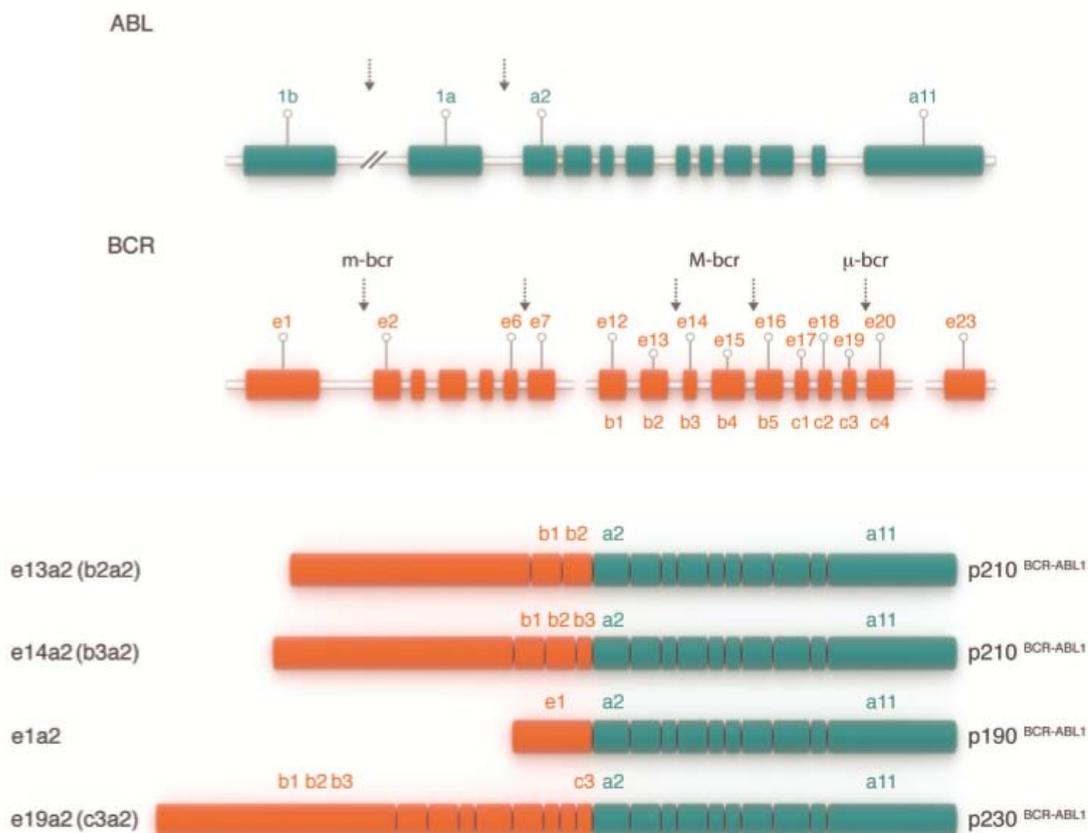


Figure 39: Variant protéiques BCR-ABL en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène BCR conduisent à la synthèse de trois variant protéiques différents. [22]

La structure des gènes BCR et ABL normaux et les transcrits de fusion trouvés dans les leucémies Ph-positives.

Le gène ABL contient deux exons 5 (nommés 1b et 1a) suivis de 10 exons « communs » numérotés a2 - a11 (boîtes vertes).

Les points de rupture de la LMC ont généralement lieu dans les introns entre les exons 1b et 1a ou entre les exons 1a et a2 (comme le montrent les flèches verticales).

Le gène BCR comprend un total de 23 exons, 11 exons en amont de la région MBCR, cinq exons dans M-BCR, à l'origine appelés b1-b5 et maintenant renommés e12-e16, et sept exons en aval de M-BCR (boîtes oranges).

Pour plus de commodité, seuls les exons e1, e12-e16 et e23 sont affichés.

Les ponts de rupture en LMC apparaissent généralement entre les exons e13 (b2) et e14 (b3) ou entre les exons e14 (b3) et e15 (b4) de la M-BCR (comme indiqué par deux flèches verticales placées au centre).

Trois transcrits d'ARNm BCR-ABL possibles sont présentés ci-dessus. Les deux premiers (respectivement e13 a2 et e14 a2) sont caractéristiques de la LMC. [22]

5.6 Les protéines à activité tyrosine kinase

Les protéines kinases sont des enzymes permettant la phosphorylation de protéines substrats sur des acides aminés particuliers. Environ 2% des gènes du génome humain codent pour des protéines kinases.

Sur le plan physiologique, ces enzymes jouent un rôle fondamental dans les voies de transduction du signal. De très nombreuses protéines kinases dérégulées sont à l'origine de cancers que ce soit des tumeurs solides ou des hémopathies malignes.

Sur le plan thérapeutique, ces enzymes sont des cibles de choix de la thérapie moléculaire ciblée.

Ces enzymes catalysent le transfert d'un phosphate de l'ATP à un résidu tyrosine.

Toutes les protéines kinases possèdent un domaine tyrosine kinase (ou domaine TK) dont la structure est très conservée. Le domaine TK est formé d'une succession de structures en hélice alpha et en feuillet beta.

Il comporte deux lobes (N et C) séparés par une zone charnière qui permet la rotation d'un lobe par rapport à l'autre. Le domaine TK comprend le site de fixation de l'ATP (la boucle P rentre en contact avec le phosphate de l'ATP), le site de fixation du substrat (ou site catalytique) ainsi qu'une boucle d'activation comprenant le site majeur d'autophosphorylation (Figure 40).

Les domaines TK peuvent être soit dans une conformation inactive (boucle d'activation repliée vers l'intérieur), soit dans une conformation active (boucle d'activation dépliée vers l'extérieur). L'ATP ne pourra se fixer que sur la conformation active, qui accueillera ensuite la protéine substrat pour y être phosphorylée.[4]

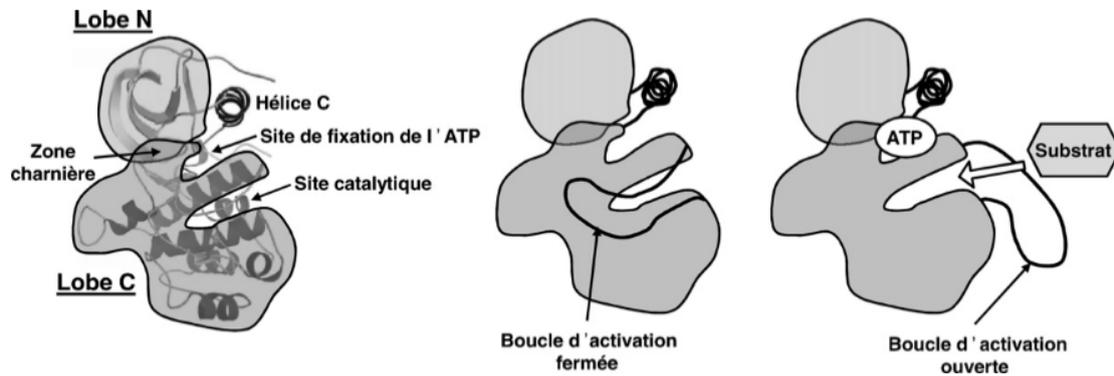


Figure 40: Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.[4]

5.7 Oncogenèse induite par BCR-ABL

Si la protéine ABL effectue des navettes entre le noyau et le cytoplasme, l'oncoprotéine BCR-ABL est exclusivement cytoplasmique.

Lors de la translocation t(9;22), il y a perte de l'extrémité N-terminale d'ABL impliquée dans l'auto inhibition de l'activité tyrosine kinase.

De plus, la partie BCR de BCR-ABL est à l'origine de dimères ou de tétramères BCR-ABL qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation. La juxtaposition de BCR à ABL a ainsi pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase d'ABL.

La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210BCRABL est directement responsable des caractéristiques de cette cellule leucémique. La protéine BCR-ABL active différentes voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et la différenciation (voies mitogéniques de Ras et des MAP kinases, voie de la PI3K ou phosphatidyl inositol-3 kinase, voie de JAK/STAT, Myc. . .).

BCR-ABL altère également les propriétés d'adhésion entre les progéniteurs leucémiques et le stroma médullaire en phosphorylant des protéines du cytosquelette (kinase d'adhésion focale, taline, vinculine, paxilline...).

BCR-ABL est aussi capable d'inhiber l'apoptose en activant notamment la voie PI3K/Akt et la voie JAK/STAT, en particulier STAT5 et STAT3.

L'oncoprotéine BCR-ABL est également impliquée dans la dérégulation de protéines de réparation de l'ADN (comme les DNA-PKcs) et de protéines inhibitrices d'ABL en induisant leur dégradation via le protéasome.

Enfin, l'instabilité génétique est une des caractéristiques majeures des cellules BCR-ABL. Ainsi, l'oncogène BCR-ABL promeut principalement une prolifération cellulaire accrue facilitée par une diminution de l'adhésion cellulaire (perte des mécanismes d'inhibition de croissance par contact direct entre cellules leucémiques et stroma médullaire) et par un déficit dans les mécanismes conduisant à l'apoptose. (Figure 41)

Si la protéine BCR-ABL est responsable de la phase chronique de la maladie, c'est essentiellement le phénomène d'instabilité génétique qui va entraîner la progression de la maladie, notamment la phase blastique, où l'on n'observe plus de différenciation cellulaire. [4]

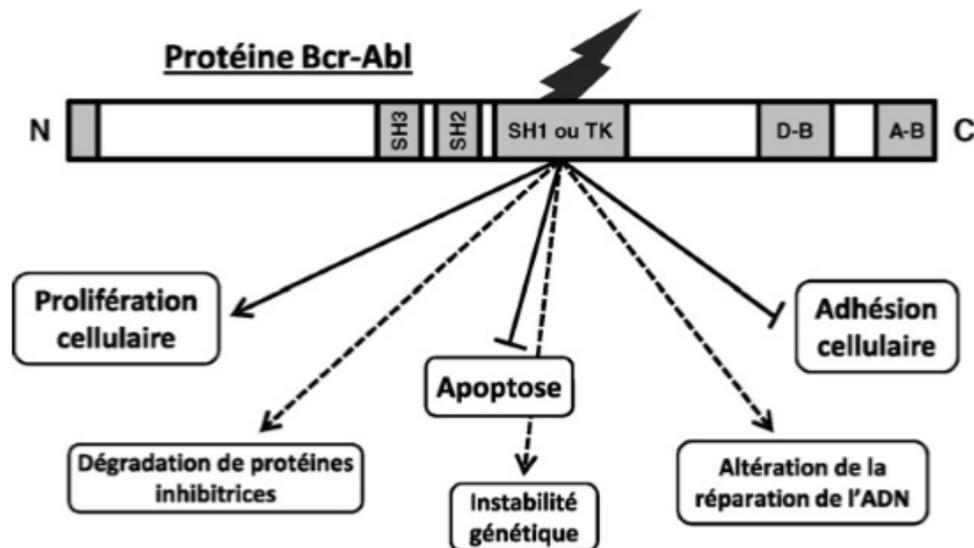


Figure 41 : Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par BCR-ABL.[4]

6. Démarche diagnostic :

6.1 Présentation clinique :

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives sur le plan clinique :

▪ Phase chronique :

Cette première phase d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans, ce qui explique que 50% des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique.[23]

Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- ✓ Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (46-76%) parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;[23]
- ✓ Une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule, syndrome hémorragique et des sueurs ;
- ✓ Plus rarement, la maladie peut être découverte à l'occasion d'une complication inaugurale :

- Signes de leucostase, avec en particulier un priapisme ;
- Une crise de goutte ;
- Une thrombose veineuse ;
- Un infarctus splénique ou une rupture spontanée de la rate.[24]

▪ Phase accélérée :

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique et se définit par un taux de blastes dans le sang ou la moelle de 10 à 19%. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne.

Les signes les plus caractéristiques de cette phase sont l'altération de l'état générale et l'augmentation du volume splénique. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas).[25]

▪ **Phase d'acutisation ou crise blastique :**

Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes sanguins ou médullaires. Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers sont de phénotype lymphoblastique. La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Avec des chimiothérapies intensives, elle est de 20 à 30 % pour les transformations myéloblastique, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60 à 80 % pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois.[26]

6.2 Diagnostic :

a) **Anomalies hématologiques orientant le diagnostic :**

▪ **Hémogramme :**

L'hémogramme est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic.

L'hyperleucocytose est franche, supérieure à 20 Giga/L (le plus souvent supérieure à 100 G/L), majoritairement composée de PNN, associée à une basophilie et à une éosinophilie. La myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation, et la blastose est faible lors de la phase chronique (< 5 %).

La thrombocytose est habituelle et souvent supérieure à 500 Giga/l. Parfois très élevée, elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée.

▪ **Myélogramme :**

Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic. En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde. On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype initial.[24]

▪ **Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :**

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier.

Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.[3]

b) **Confirmation du diagnostic :**

▪ **Diagnostic cytogénétique :**

- Le caryotype :

Indispensable au diagnostic de la LMC, le caryotype est généralement effectué sur le produit d'aspiration médullaire, mais pouvant également se faire sur le sang périphérique lorsque l'hyperleucocytose est importante.

L'étude cytogénétique, après culture à court terme, met en évidence dans 95 % des cas, une translocation t(9;22) : petit chromosome 22 (22q-) (chromosome de Philadelphie) et chromosome 9 allongé (9q+). Chez les autres 5 % (formes cryptiques), il s'agit d'un Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies.[27]

- Hybridation in situ ou FISH :

Effectuée sur un prélèvement sanguin périphérique ou médullaire, elle permet de visualiser la fusion BCR-ABL sur des métaphases ou des noyaux de cellules interphasiques.[28] Les sondes de détection sont couplées à des fluorochromes de couleurs différentes. La localisation du gène de fusion BCR-ABL est monocolorée.

Cette technique est plus sensible pour la recherche de remaniement BCR-ABL sans Ph1 et la délétion du chromosome 9. Cependant, elle n'objective pas d'anomalies cytogénétiques additionnelles.

▪ **Diagnostic moléculaire :**

- RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) :

La RT-PCR est la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCR-ABL. Grâce à l'utilisation de plusieurs amorces de manière simultanée, elle permet de détecter tous les réarrangements connus et non connus.

La sensibilité de la RT-PCR est considérable, elle varie entre $1/10^4$ et $1/10^6$ cellules selon la méthodologie utilisée (conditions de PCR, nombre de cycles, séquence des amorces, PCR nichée).

- RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR) :

Examen quantitatif qui permet la détection et la quantification du transcrit de fusion BCR-ABL, et aussi la mise en évidence du sous-type moléculaire produit.

Il constitue un bon moyen pour le diagnostic et de suivi de l'évolution de la LMC, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement.[29]

7. Traitement :

7.1 Histoire des traitements de la LMC :

Le premier traitement symptomatique de la LMC a été publié par Heinrich Lissauer en 1865. Il préconisait l'utilisation d'une solution d'arsénite de potassium (titrée à 1 % en trioxyde d'arsenic).

Ce produit découvert par Thomas Fowler en 1786 (appelé liqueur de Fowler) a été utilisé pendant plus d'un siècle comme médicament ou tonique.

L'irradiation splénique a été utilisée dès la fin du XIXe siècle en tant que traitement palliatif. Elle apportait une amélioration temporaire chez certains patients en phase chronique de leur maladie.

La chimiothérapie conventionnelle reposant sur le busulfan (dès les années 1950) ou l'hydroxyurée (années 1970) permettaient la normalisation de l'hémogramme.[30]

L'utilisation d'agents cytoréducteurs tels que l'hydroxyurée, l'arsenic et le busulfan était en grande partie palliative (contrôle des symptômes) et n'avait aucun impact sur l'évolution naturelle de la maladie. [31]

De nos jours encore, l'hydroxyurée est utilisée au diagnostic lorsque le nombre de leucocytes sanguins est élevé (> 80–100 Giga/L) et poursuivie jusqu'à la confirmation de la présence du chromosome Ph1 et /ou la mise en évidence d'un réarrangement BCR–ABL.[30]

Ensuite, à partir de 1980, la greffe allo-génique de cellules souches hématopoïétiques est devenue le traitement de choix pour les patients atteints de LMC.

L'allogreffe est le seul traitement curatif capable d'obtenir l'éradication de la LMC. La survie à long terme était de l'ordre de 50 à 80 % dans la plupart des études. A ce bénéfice s'oppose la mortalité liée à ce traitement.

Un autre inconvénient de la greffe est qu'elle est restrictive aussi bien en ce qui concerne l'âge du patient que la disponibilité d'un donneur HLA identique. Ainsi, l'allogreffe de moelle osseuse était proposée seulement à un nombre limité de patients.

Les années 1980 ont vu émerger aussi de nouveaux traitements pour la LMC tels que l'interféron alpha. [32]

L'interféron alpha, introduit par le centre médical MD Anderson (Texas, USA), était capable d'induire des rémissions cytogénétiques complètes (absence de chromosome Ph1) chez une minorité de patients (moins de 20 %).

L'association de la cytarabine, un analogue nucléosidique de la pyrimidine, à l'interféron alpha a permis d'améliorer légèrement le taux de réponse cytogénétique et le pourcentage de survie à 3 ans (86 % vs 79 %).

Dans de rares cas, des rémissions moléculaires de longue durée (ARNm BCR–ABL non détectable dans le sang) ont été observées, certaines ayant conduit à des arrêts de traitement sans rechute.

Ainsi, depuis les années 1950 et jusqu'au début des années 2000, la survie globale des patients atteints de LMC a été sans cesse améliorée.

Néanmoins les traitements utilisés ne permettaient, chez la plupart des patients, que de contrôler la maladie en tentant d'éviter la transformation aiguë.[30]

À partir des années 2000, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP) dirigés contre l'oncoprotéine BCR-ABL ont bouleversé son pronostic.

En 2003, la première percée majeure a été documentée, avec les résultats de l'étude IRIS (International Randomized study of Interféron versus STI571) démontrant la supériorité du mésylate d'imatinib par rapport au traitement combiné par INF- α et cytarabine à faible dose chez les patients en phase chronique de la LMC.

À 18 mois, les taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) et de réponse cytogénétique complète (RCyC) étaient ; respectivement 87,1% contre 34,7% et 76,2% contre 14,5%.[31]

Tout d'abord, l'imatinib a supplanté les thérapeutiques antérieures telles l'interféron- α et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont seule une minorité de patients bénéficiaient au prix d'une toxicité souvent élevée.

Ensuite, l'arsenal s'est enrichi grâce au développement d'ITK dits de nouvelle génération. Le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib représentent une avancée importante pour les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.[33]

Les dates clés, les découvertes essentielles, de même que les traitements utilisés, sont représentés par la figure n° 42.

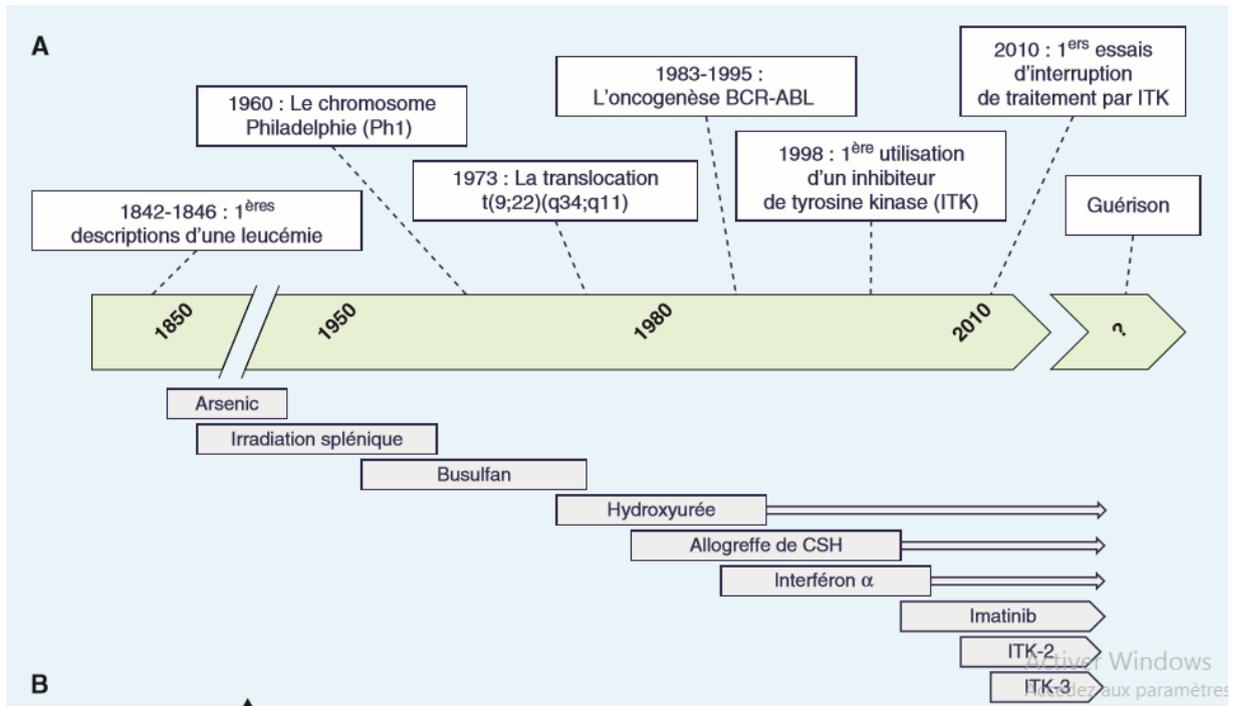


Figure 42: historique de la leucémie myéloïde chronique (CSH : cellules souches hématopoïétiques, ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.) .[30]

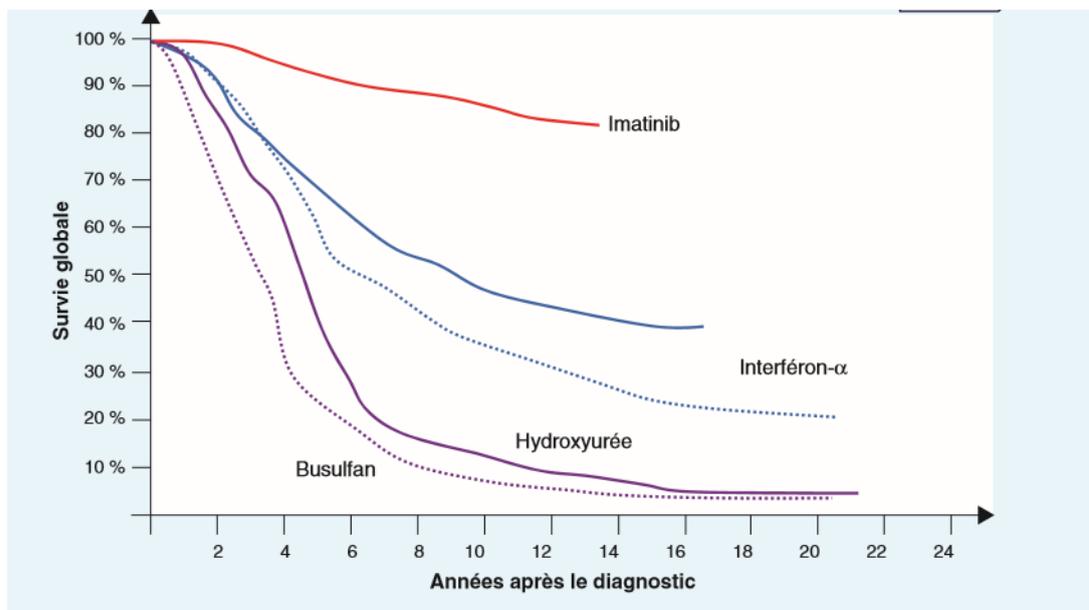


Figure 43: Le graphique présente la survie globale en fonction des traitements (busulfan, hydroxyurée, les différents essais utilisant l'interféron- α et l'imatinib). [30]

7.2 Les Thérapies ciblées :

a) Les inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère génération :

▪ Imatinib :

Le mésylate d'imatinib (Glivec®) est un dérivé de la 2-phenylaminopyrimidine. C'est le premier inhibiteur compétitif actif par voie orale de l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL.

L'inhibition de la tyrosine kinase induit une apoptose et un arrêt de la prolifération cellulaire des lignées cellulaire BCR-ABL.[34]

Le mésylate d'imatinib (Glivec®) est actuellement le traitement de référence, indiqué chez les patients avec une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, chez qui une allogreffe n'est pas envisagée.[24]

Les doses initiales recommandées chez l'adulte sont l'imatinib à 400 mg /jr par voie orale pour la LMC en phase chronique et 600 mg /jr par voie orale pour la LMC en phase accélérée et en phase blastique.

La demi-vie plasmatique de l'imatinib mésylate est de 18 heures, permettant une administration quotidienne unique, avec une biodisponibilité de 98 %. Son élimination est principalement hépatique via le cytochrome CYP3A4.[35]

L'imatinib produit des réponses acceptables chez environ 60% des patients. Avec environ 20% d'arrêt du traitement en raison d'intolérance et d'environ 20% de résistance au médicament.[31]

Ce traitement permet également une survie globale à 5 ans de 89 %, avec des taux de survie sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique de 93%.[24]

b) Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) représentent un progrès certain dans le traitement de la LMC.

Ces agents sont une alternative thérapeutique majeure en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, en phase chronique et accélérée.

Ils sont maintenant introduits en première ligne dans la LMC en phase chronique où ils induisent des taux de réponses cytogénétiques et moléculaires précoces jamais observés à ce jour, ce qui est prometteur pour la survie à long terme.

Trois ITK de 2^{ème} génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) ont été utilisés dans le traitement des LMC en phase chronique, intolérantes ou résistantes à l'imatinib depuis 2005 au sein d'essais thérapeutiques, puis en première ligne thérapeutique depuis 2008.[36]

- **Dasatinib: (Sprycel[®], Bristol Myers Squibb):**

Le dasatinib a obtenu l'AMM (par le FDA et l'EMA) en deuxième ligne en 2006 pour les LMC en phase chronique, accélérée et blastiques.

Son efficacité à la posologie initiale de 140 mg en une prise par jour a été démontrée dans un large essai international de phase II ouvert, incluant 186 patients intolérants ou résistants sur les plans cytologiques ou cytogénétiques à l'imatinib.

Après un suivi relativement court (huit mois), on observait une réponse hématologique complète (RHC) et une RCyM respectivement chez 90 et 52 % des patients. Ces réponses se révélaient durables avec 96 % de RCyM maintenues chez les patients initialement résistants à l'imatinib et 100 % chez les patients intolérants. La survie sans progression était très satisfaisante, de 92,4 %.[36]

- **Nilotinib (Tasigna[®], Novartis) :**

Le nilotinib a reçu sa 1^{ère} AMM (par le FDA et l'EMA) à 400mg × 2/j dans la LMC-Phase chronique /Phase Accélérée résistante ou intolérante à l'imatinib en 2007.

La survie globale était de 87% à 2 ans. Le nilotinib a ensuite été comparé à l'imatinib dans la LMC phase chronique nouvellement diagnostiquée et a reçu une extension d'AMM à la dose de 300 mg × 2/j sur la base d'un taux de réponse moléculaire majeure (RMM) à 12mois significativement supérieur à celui obtenu sous imatinib.

Les taux respectifs de RCyC et de RMM à 12 mois étaient de 93% et 51% dans le bras nilotinib 300 mg × 2/j et de 76% et 27% dans le bras imatinib. Les taux de progression vers les

phases accélérées ou phases blastiques à 12 mois étaient inférieurs à 1% dans le bras nilotinib à 300 mg × 2/j et de 4% dans le bras imatinib.

La supériorité du nilotinib s'est confirmée au fil du temps, quel que soit le score pronostique de Sokal au diagnostic.

- **Bosutinib (Bosulif®) :**

Le bosutinib est le plus récent des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. C'est un inhibiteur spécifique de BCR-ABL, approuvé en 2012 (FDA) et en 2013 (EMA) pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec résistance ou intolérance à un traitement de première ligne.[37]

Cet ITK 2 est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL mais inhibe également avec une sélectivité importante la principale SRC kinase hyperexprimée en cas de résistance à l'imatinib, la kinase LYN.[36]

Le taux de RMM à 12 mois était significativement plus élevé avec le bosutinib par rapport à l'imatinib (respectivement 47,2 % contre 36,9 %), de même que le taux de RCyC à 12 mois (respectivement 77,2 % contre 66,4 %). [37]

- c) **Les inhibiteurs de tyrosine Kinase 3ème génération :**

- **Ponatinib (Iclusig®) :**

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation T315I.

L'étude pivot de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du ponatinib à la dose initiale de 45 mg une fois par jour chez des patients atteints de LMC Ph + résistants ou intolérants au dasatinib et au nilotinib ou tout patient avec une mutation T315I.

En phase chronique, le ponatinib a permis d'atteindre une RCyM, RCyC, RMM chez 56 %, 46 %, et 34 % des patients respectivement avec des taux un peu plus élevés spécifiquement dans le groupe T315I.[38]

8. Suivi et surveillance de la réponse au traitement :

Un suivi régulier des patients atteints de LMC est nécessaire et des analyses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires doivent être régulièrement effectuées pour identifier ceux qui ne répondent pas au traitement.

Trois niveaux de contrôle de la maladie peuvent être définis dans la LMC.

Réponse hématologique complète (RHC) définie comme la normalisation de la numération sanguine ainsi que la disparition de tous les signes et les symptômes de la maladie ;

Réponse cytogénétique (RC) répartie en quatre groupes selon la proportion de métaphases Ph-positive détectables à l'aide des techniques cytogénétiques classiques :

Réponse cytogénétique complète (RCyC) : 0 % de chromosome Ph1,

Réponse cytogénétique partielle (RCyP) : entre 1 et 35 % de chromosome Ph1,

Réponse cytogénétique mineure (RCym) : entre 35 et 95 % de chromosome Ph1,

Pas de réponse cytogénétique : plus de 95 % de chromosome Ph1,

Rémission moléculaire :

L'évaluation de la réponse moléculaire (RM) par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel est le moyen le plus sensible pour contrôler l'efficacité du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).[39]

Une réponse moléculaire majeure est définie par un ratio BCR-ABL/gène témoin ABL inférieur ou égal à 0,1 % et une réponse moléculaire profonde implique qu'aucun transcrite BCR-ABL ne soit détectable par RT-PCR.[32]

L'expression du rapport BCR-ABL/ABL selon l'échelle internationale (IS) a permis, en se basant sur l'étude IRIS de définir plusieurs seuils (réponses moléculaires ou RM) permettant de vérifier l'efficacité thérapeutique.

La valeur de 0,1 % correspond à la réponse moléculaire majeure (RMM ou RM3), des valeurs de 0,01 %, 0,0032 %, 0,001 % définissent respectivement les réponses moléculaires RM4, RM4.5 et RM5. (Figure 44)

Dans le même système, un ratio de 1 % correspond approximativement à la réponse cytogénétique complète et même lorsque la RM5 est atteinte, il reste en théorie plus d'un million de cellules leucémiques dans l'organisme.[40]

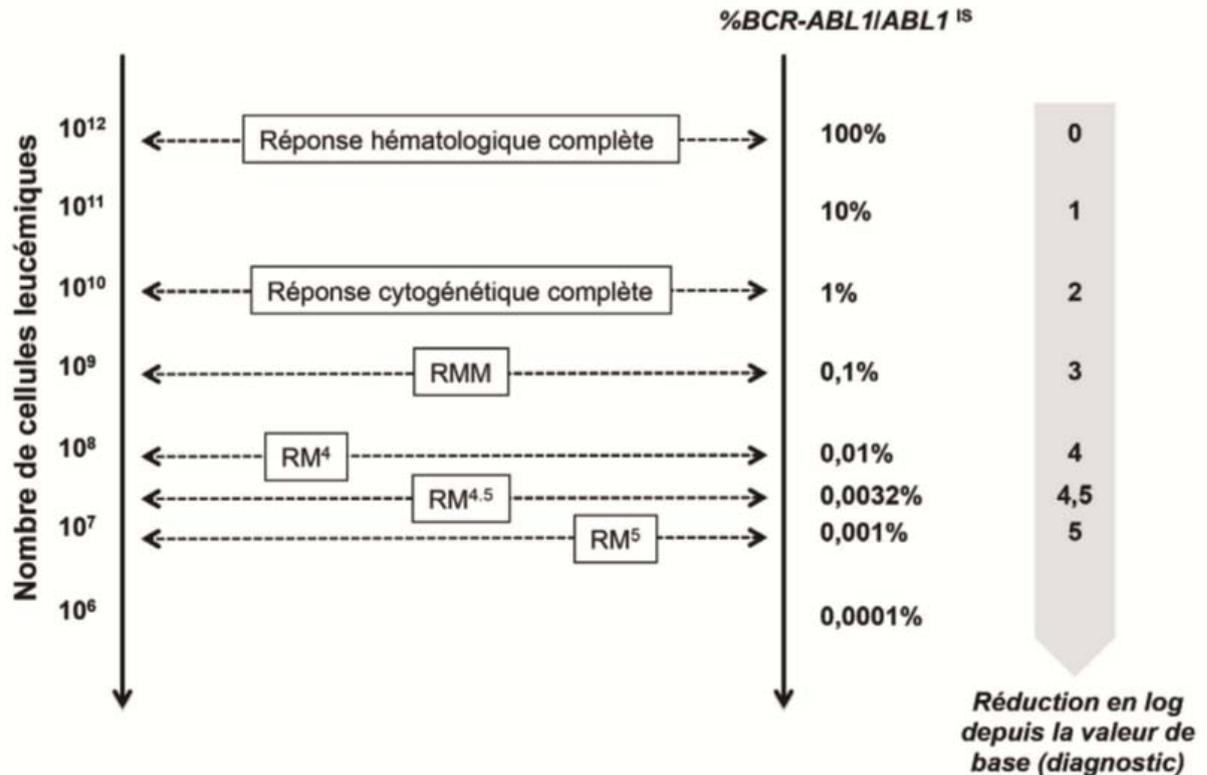


Figure 44: Les différents types de réponses moléculaires[40]

Une réponse optimale à l'imatinib nécessite :

- Une réponse hématologique complète dans les trois mois ;
- Une réponse cytogénétique partielle dans les six mois et complète à 12 mois ;
- Une réponse moléculaire majeure à 18 mois.[32]

Chez les patients qui n'obtiennent pas une réponse optimale au traitement par ITK, le dépistage des mutations BCR-ABL doit également être effectué, car il peut fournir des informations utiles pour le choix des ITK.[39]

tableau XI : Étapes clés pour le traitement de la LMC exprimées en tant que BCR-ABL1 / ABL1 sur l'échelle internationale selon l'ELN 2020 :[41]

	Réponse optimale	Risque d'échec thérapeutique	Echec thérapeutique
Au début du traitement	NA	ACA à haut risque, score ELTS à haut risque	NA
3 mois	≤ 10%	>10%	>10% si confirmé dans les 1-3 mois
6 mois	≤ 1%	>1-10%	>10%
12 mois	≤ 0,1%	>0,1-1%	>1%
A tout moment	≤ 0,1%	>0,1-1% perte de ≤0,1%	>1%, mutations de résistance, ACA à haut risque

NA : non applicable, ACA : anomalies chromosomiques additionnelles, ELTS : Score de survie à long terme EUTOS.

9. Pronostic :

Le pronostic, autrefois très sombre, de la leucémie myéloïde chronique a été radicalement transformé au début de ce siècle par la première thérapeutique ciblée, l'imatinib (Glivec) puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL.[42]

Divers efforts ont été déployés pour établir des critères définissables au diagnostic pouvant aider à prévoir la réponse au traitement et la survie chez des patients individuels. Historiquement, le score de Sokal a été développé en 1984 pour les patients traités par le busulfan et le score de Hasford (également appelé Euro) en 1998 pour les patients traités par IFN- α .

Les deux systèmes de notation, ainsi que le score ELTS [41] sont également utiles à l'ère des ITK. La stratification des patients dans les catégories de risque élevé, intermédiaire et faible peut aider à prendre des décisions concernant les options de traitement appropriées.[22]

II. Généralités sur l'observance thérapeutique :

1. DÉFINITION :

L'observance thérapeutique est définie selon l'OMS comme étant la mesure dans laquelle les actions d'une personne – telles que la prise de médicaments, le suivi d'un régime alimentaire et/ou la mise en place de changements de mode de vie – correspondent aux recommandations établies par un professionnel de la santé.[43]

Le terme d'observance n'est pas utilisé par tous les auteurs, certains lui préférant le terme anglo-saxon d'adhérence (ou adhésion) ou de compliance. [44]

L'adhésion thérapeutique est un terme général qui englobe l'adhésion primaire, l'observance, et la persistance. L'adhésion primaire est un concept utilisé pour les patients nouvellement diagnostiqués chez lesquels un traitement est initié ; elle concerne le respect de cette prescription inaugurale. L'observance correspond à la manière dont un patient respecte la posologie de son traitement au jour le jour. La persistance représente la durée de prise d'un médicament et peut s'apprécier par la durée moyenne entre l'initiation et l'arrêt du traitement. Le manque de persistance pose un problème majeur dans la gestion des maladies chroniques.[45]

2. LES MOYENS DE MESURES DE L'OBSERVANCE THERAPUTIQUE :

Les méthodes utilisées pour mesurer l'observance sont très diverses, mais on peut les diviser en deux : les méthodes directes et indirectes :

2.1 Les méthodes directes :

– **Les dosages plasmatiques ou urinaires des médicaments ou de leurs métabolites** : Ces dosages ne sont possibles que pour une faible proportion de traitements. Par ailleurs, ils reflètent surtout la prise récente, et ont pour inconvénients d'être onéreux et invasifs. De plus, il existe une variabilité intra- et interindividuelle des concentrations plasmatiques médicamenteuses.[46]

– **Les marqueurs cliniques ou biologiques de l'efficacité des médicaments** : Les inconvénients sont très proches de ceux rencontrés lors de l'utilisation du dosage de concentrations

médicamenteuses. Initialement, la fonction première de ces dosages n'était pas de vérifier l'observance du patient, mais d'adapter la posologie du traitement.[47]

2.2 Les méthodes indirectes :

- **l'Indice de Possession Médicamenteuse (IPM) ou Medication Possession Ratio (MPR)** en anglais : cette méthode implique de calculer le rapport entre la quantité de médicaments réellement consommée (basée sur le nombre de comprimés restants) et la quantité totale de médicaments qui aurait dû être consommée sur une période donnée. Il est souvent exprimé en pourcentage, où des pourcentages plus élevés indiquent une meilleure adhésion au schéma médicamenteux prescrit.[48]
- **L'entretien direct avec le patient** : C'est une méthode simple, mais très dépendante de la manière dont les questions sont posées. Ainsi, l'habileté de l'interviewer à établir un climat de confiance, et à questionner le patient, sans émettre de jugement, conditionnera l'objectivité des réponses. Cette méthode peut donc sous-estimer de façon importante la mauvaise observance. Cependant, quand l'interrogatoire est effectué dans un climat de confiance, et centré sur les difficultés du patient, il constitue le premier pas vers une amélioration de l'observance.[49]
- **Les questionnaires patients** : Cette méthode implique aussi une certaine objectivité du patient vis-à-vis de sa prise médicamenteuse. Les questions doivent donc être les plus neutres possible, et adaptés aux différentes pathologies.[50]
- **Le contrôle des renouvellements d'ordonnances** : Cette méthode nécessite une étroite collaboration entre médecins et pharmaciens. Par ailleurs, cette méthode ne reflète que le paramètre « achat du traitement prescrit ».[46]
- **MEMS (Medication Event Monitoring System)** : est une technologie utilisée pour mesurer l'observance médicamenteuse de manière objective et précise. Il s'agit d'un dispositif électronique qui est généralement intégré au bouchon d'un flacon de médicament. Le

système enregistre automatiquement chaque fois que le flacon est ouvert, ce qui permet de suivre avec précision quand et combien de fois un patient prend son médicament.[51]

En résumé, aucune méthode n'est idéale pour évaluer l'observance et l'utilisation préférentielle d'une technique par rapport à une autre dépend surtout du contexte. En effet, les attentes et les moyens sont différents en pratique quotidienne et lors d'essais cliniques. La combinaison de plusieurs méthodes représente une alternative, qui, lorsqu'elle est possible, semble donner les meilleurs résultats [49]. Cependant, aucune de ces méthodes, excepté l'entretien avec le patient, ne peut évaluer les facteurs influençant l'observance du patient.

2.3 La méthode de mesure utilisée dans notre travail :

Nous avons utilisé la question n°9 du questionnaire destiné aux patients (annexe 2) comme moyen d'évaluation de l'observance. Nous avons opté pour cette question, car les méthodes les plus couramment utilisées dans les études similaires portant sur les patients atteints de LMC étaient les scores de Morisky à 4 et 8 items. Cependant, ces méthodes ne convenaient pas à notre population, étant donné les obstacles spécifiques à l'adhésion thérapeutique rencontrés au sein de notre groupe de patients.

Les patients ayant répondu à cette question par : « Oui tous les jours selon la prescription de mon médecin » ont été classés comme ayant une bonne observance, En revanche, les patients ayant répondu par : « J'oublie de prendre mon médicament », « J'interromps volontairement un moment la prise de mon médicament », « Je ne prends pas mon traitement quand il n'est pas disponible » et « Je ne respecte pas toujours la prescription de mon médecin » ont été considérés comme ayant une faible observance.

3. LES FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE :

L'idée largement répandue que les patients sont seuls responsables de la prise de leur traitement est erronée et reflète le plus souvent une méconnaissance de la manière dont d'autres facteurs influencent le comportement et la capacité des individus à adhérer à leur traitement.

L'organisation mondiale de la santé définit plusieurs facteurs qui influencent l'observance thérapeutique catégorisées sur cinq dimensions :[43]

- Les facteurs liés au patient.
- Les facteurs socio-économiques.
- Les facteurs liés au système de soins.
- Les facteurs liés à la maladie.
- Les facteurs liés au traitement.

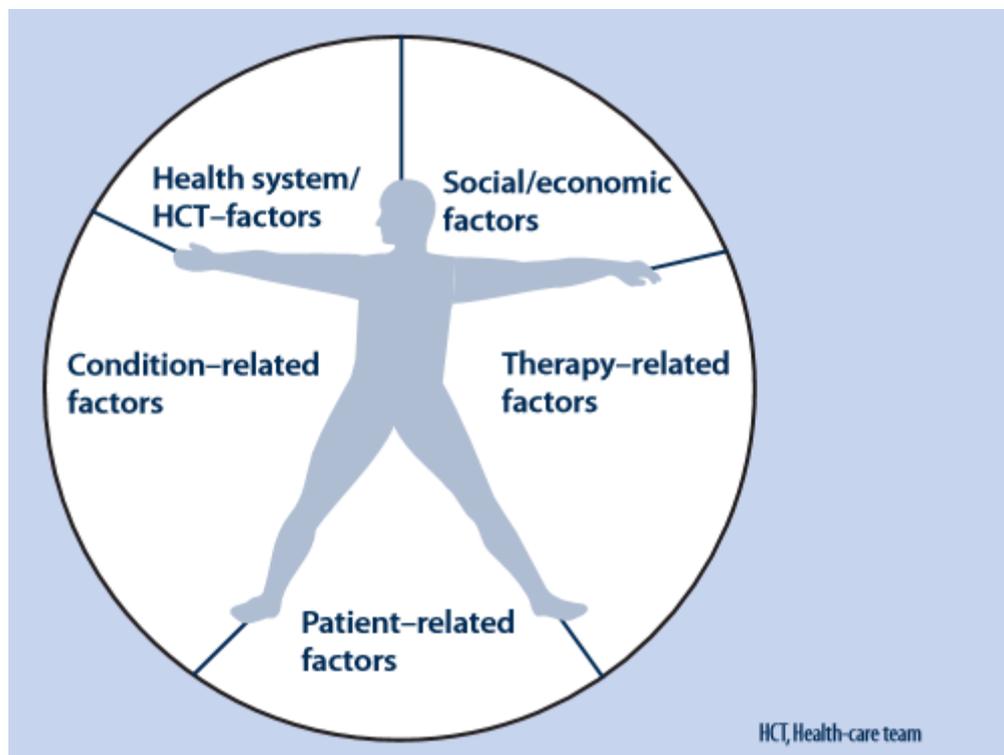


Figure 45: les 5 dimensions de l'adhésion thérapeutique[43]

tableau XII : les 5 dimensions de l'adhésion thérapeutique selon l'OMS et leurs déterminants. [52]

DIMENSIONS	DÉTERMINANTS :
Les facteurs liés au patient	<ul style="list-style-type: none"> -l'âge -le sexe -le niveau scolaire -les connaissances : compréhension de la maladie et du traitement. -les croyances par rapport aux médicaments -les expériences antérieures et acceptation du traitement -les attentes par rapport au traitement
Les facteurs socioéconomiques	<ul style="list-style-type: none"> -le revenu mensuelle -la couverture sociale -le lieu d'habitat
Les facteurs liés au système de soins	<ul style="list-style-type: none"> -qualité de la relation médecin-malade -accessibilité et qualité du réseau de soins -formation des soignants à l'éducation à la santé et à l'adhésion thérapeutique -disponibilité des soignants (<i>temps dédié à l'écoute et à l'éducation des patients</i>) -continuité des soins (<i>suivi régulier et personnalisé</i>) -systèmes de distribution de médicaments
Les facteurs liés à la maladie	<ul style="list-style-type: none"> -la durée d'évolution -les symptômes -pronostic et sévérité de la maladie
Les facteurs liés au traitement	<ul style="list-style-type: none"> -complexité du traitement (<i>nombre total des médicaments par jour, nombre de prise par jour, nombre de co-médications associées</i>) -mode d'administration -durée de traitement -les effets secondaires du traitement

III. Discussion des résultats :

1. Le taux d'observance :

Depuis la mise en évidence des inhibiteurs de tyrosine kinase, la question de l'observance thérapeutique chez les individus souffrant de leucémie myéloïde chronique a fait l'objet d'une attention particulière au sein de cette population. Cette préoccupation découle de son identification en tant que facteur déterminant de la significative diversité des réponses aux traitements constatée parmi les patients suivant les mêmes protocoles thérapeutiques.[53]

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées dans le but d'évaluer le niveau d'observance thérapeutique chez les individus atteints de LMC à l'échelle mondiale. Cependant, au niveau national, on note un manque d'études traitant ce ce sujet.

D'après notre revue de la littérature, une considérable disparité de taux d'observance a été constatée au sein des diverses populations de patients. Quelques études ont identifié un taux de bonne observance dépassant les 90 % chez les patients [54] ,tandis que d'autres ont mis en évidence une fourchette allant de 50 % à 90 %.[8,53,55-60]

Un nombre limité d'études seulement ont rapporté un taux d'observance inférieur à 50 % [61,62]. Notre propre étude s'aligne avec cette constatation, en révélant un taux d'observance thérapeutique jugé satisfaisant pour seulement 46,9 % de nos patients.

tableau XIII : taux de bonne observance chez les patients atteints de LMC.

Auteur	Année	Pays	Population étudiée	Taux de bonne observance	Moyen de mesure utilisé
Santoleri et al [55]	2016	Italie	53	68%	MPR
Maria H. et al [8]	2013	Brésil	137	51%	MMAS
Lee et al [56]	2020	Malaysia	71	74%	MPR
Kekäle et al [57]	2014	Finlande	86	79%	MMAS
Jönsson et al [54]	2011	Suède	38	97%	MMAS
Marin et al [53]	2010	Angleterre	87	73,6%	MEMS
Kim et al [61]	2021	Corée du Sud	2870	49,2%	MPR
Rychter et al [62]	2017	Pologne	140	48,6%	Questionnaire personnalisé
Anderson et al [58]	2014	Canada	124	69%	MPR
Noens at al [59]	2009	Belgique	169	67,3%	BAAS
Efficace et al [60]	2012	Italie	413	53%	MMAS
Notre étude	2023	Maroc	49	46,9%	Questionnaire personnalisé

MPR : Medication Possession Ratio, **MMAS** : (Morisky Medication Adherence Scale) : un questionnaire largement utilisé pour mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients, **MEMS** (Medication Event Monitoring System). **BAAS** : (Basel Assessment of Adherence Scale) est un questionnaire utilisé pour évaluer l'observance médicamenteuse chez les patients.

Cette grande disparité des résultats peut être expliquée par les différences dans l'organisation des soins de santé, les facteurs démographiques et socio-économiques, mais aussi par les variations des méthodes utilisées pour mesurer l'observance, comme le montre l'étude menée au Brésil [8] qui a démontré d'importantes variations dans le taux de bonne observance au sein d'une même population, en fonction des méthodes de mesure de l'observance utilisées.

2. Les facteurs influençant l'observance thérapeutique :

2.1 Les facteurs liés au patient :

a) L'âge :

L'impact de l'âge sur l'observance aux traitements est controversé ; certains travaux montrent que le jeune âge est un facteur prédictif d'une faible adhésion [53,58,63]. Cependant, d'autres trouvent que les patients âgés sont les moins adhérents[61]. Malgré ces constatations, la plupart des recherches ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les diverses tranches d'âge [8,59-62]. C'est également le cas dans notre étude.

b) Le sexe :

Les travaux comparant les comportements masculins et féminins sont discordants. Certaines études n'ont pas relevé de différence significative entre les comportements des hommes et des femmes [8,56,58-60,62]. Cependant, d'autres ont mis en évidence une plus grande adhérence chez les patients de sexe masculin [61,63].

Cette conclusion concorde avec nos résultats, qui montrent un taux d'observance supérieur chez les hommes par rapport aux femmes. Cependant, cette différence n'a pas atteint de signification statistique.

c) Le niveau d'instruction :

Certaines études ont montré une relation significative entre le niveau d'instruction élevé et une bonne observance thérapeutique [62]. Cependant d'autres études n'ont pas trouvé de corrélation entre ces deux variables [8,60].

Dans notre étude, nous avons constaté que les individus ayant un niveau d'instruction universitaire présentent une meilleure adhérence, bien que cette différence n'ait pas atteint de signification statistique.

d) La compréhension de la maladie et du traitement :

Une bonne compréhension de la maladie et du traitement a été liée à une bonne observance dans certaines recherches [60,63], alors que d'autres n'ont pas découvert de différence significative entre le degré de compréhension et le niveau d'observance [57].

Dans notre étude, il est apparu que les patients ayant une très bonne compréhension de leur maladie et de leur traitement étaient les plus adhérents, cependant ce constat n'était pas statistiquement significatif.

TableauXIV : Comparaison entre notre série et les données de la littérature en ce qui concerne les facteurs liés au patients.

Les facteurs liés au patient	Age	Sexe	Niveau d'instruction	Compréhension de la maladie et du traitement
Marin et al [53]	0,004	-	-	-
Kim et al [61]	< 0,001	0,003	-	-
Anderson et al [58]	0,02	0,800	-	-
Maria H. et al [8]	NS	NS	NS	-
Lee et al [56]	0,457	0,083	-	-
Rychter et al [62]	0,437	0,310	0,014	-
Noens et al [59]	0,649	0,194	-	-
Efficace et al [60]	0,075	0,755	0,060	< 0,001
Kekäle et al [57]	-	-	-	NS
Geissler et al [63]	< 0,001	< 0,001	0,0018	< 0,001
Notre étude	0,790	0,907	0,063	0,191

NS : non significative, - : relation non étudiée

2.2 Les facteurs socio-économiques :

a) Le lieu d'habitat :

La majorité des recherches n'identifient pas de lien significatif entre le lieu de résidence et l'observance thérapeutique [58,62]. Ces conclusions s'accordent avec les résultats obtenus dans notre propre étude.

2.3 Les facteurs liés à la maladie :

a) La durée de suivi :

La plupart des études concluent que l'adhésion des patients était plus élevée au cours des premiers jours du traitement et tend à diminuer avec le temps [62,63]. Nos résultats étaient en désaccord avec les données de la littérature, car nous avons constaté une augmentation de l'adhésion thérapeutique au fil du temps. Cependant, ce résultat n'a pas atteint de signification statistique.

b) La phase de la LMC :

La relation entre l'observance thérapeutique et la phase de la LMC n'avait pas été étudiée dans la plupart des recherches, car celles-ci avaient principalement porté sur les patients en phase chronique, tout comme notre étude. Cependant, les études explorant cette relation ont découvert que les patients diagnostiqués en phase accélérée étaient moins adhérents que ceux diagnostiqués en phase chronique [56,63].

Tableau XV : Comparaison entre notre série et les données de la littérature en ce qui concerne les facteurs liés à la maladie.

Les facteurs liés à la maladie	Durée de suivi	Phase de la maladie
Santoleri et al [55]	NS	-
Maria H. et al [8]	NS	-
Lee et al [56]	NS	0,061
Marin et al [53]	NS	-
Rychter et al [62]	< 0,001	-
Anderson at al [58]	0,760	-
Noens et al [59]	0,272	-
Efficace et al [60]	0,104	-
Geissler et al [63]	< 0,001	0.0593
Notre étude	0,053	-

NS : non significative, - : relation non étudiée

2.4 Les facteurs liés au traitement :**a) Type de traitement :**

Les études portant sur la corrélation entre l'observance thérapeutique et le traitement présentent des résultats contradictoires. Certaines études constatent une meilleure observance chez les patients sous imatinib par rapport à ceux prenant du nilotinib et du dasatinib [61,63]. En revanche, d'autres études révèlent que ce sont les patients prenant des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération qui sont les plus adhérents [56,58].

Dans notre étude, les patients sous nilotinib se sont montrés les plus adhérents. Cependant, en raison du nombre limité de patients concernés, ce résultat n'a pas atteint de signification statistique.

b) Les Effets secondaires du traitement :

La plupart des études examinant la corrélation entre l'observance thérapeutique et les effets secondaires du traitement ont mis en évidence que les patients ne présentant pas d'effets secondaires étaient les plus adhérents [53,56,58,62,63], ce qui est en accord avec nos résultats.

c) La polymédication :

Anderson et al. [58] ainsi qu'Efficace et al. [60] ont démontré une relation significative entre la prise quotidienne de plusieurs médicaments et une meilleure observance chez les patients atteints de LMC. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients prenant d'autres médicaments pourraient trouver plus facile d'intégrer la thérapie de la LMC dans leur horaire général de prise de médicaments.

Cependant, d'autres études n'ont pas mis en évidence de relation significative entre le nombre de médicaments et l'adhésion thérapeutique [56,61,63]. Ceci était également le cas dans notre propre étude.

tableau XVI : Comparaison entre notre série et les données de la littérature en ce qui concerne les facteurs liés au traitement.

Les facteurs liés au traitement	Type de traitement	Effets secondaires	Polymédication
Maria H. et al [8]	NS	-	-
Lee et al [56]	0,610	0,025	0,807
Marin et al [53]	-	< 0,05	-
Kim et al [61]	< 0,001	-	0,832
Rychter et al [62]	0,249	0,682	-
Anderson at al [58]	0,01	0,690	0,04
Efficace et al [60]	-	-	0,006
Geissler et al [63]	< 0,001	0,072	0,053
Notre étude	0,400	0,173	0,626

NS : non significative, - : relation non étudiée

2.5 Les facteurs liés au système de soins :

a) La relation médecin-malade :

Plusieurs études ont examiné la relation entre le médecin et le patient ainsi que son impact sur l'adhésion thérapeutique des patients souffrant de maladies chroniques, notamment la LMC [59,60,63]. Ces recherches ont mis en évidence que l'établissement d'une relation positive entre le médecin et le patient, basée sur l'écoute active, la transmission d'informations concernant la maladie et le traitement, un suivi régulier ainsi que la disponibilité du médecin, est étroitement liée à une amélioration significative de l'adhésion des patients au traitement.

Dans notre étude, la majorité des patients ont admis que la confiance en leur médecin avait une influence positive sur leur adhésion thérapeutique.

b) L'accès au traitement :

La plupart des recherches portant sur l'observance thérapeutique des patients atteints de LMC n'ont pas exploré la relation entre cette observance et l'accès au traitement, en raison de la généralisation de la couverture sociale grâce aux assurances maladie nationales [56,61]. Cependant, certaines études ont démontré que plus le montant du co-paiement pour le traitement augmente, plus l'observance thérapeutique des patients diminue de manière significative [63,64].

Notre étude a mis en évidence une différence significative entre les taux d'observance des patients suivis à l'Hôpital Militaire Avicenne et ceux suivis au CHU.

Cette disparité s'explique principalement par l'indisponibilité fréquente du traitement au CHU, en raison de ruptures fréquentes de stock. En conséquence, les patients se trouvaient dans l'obligation d'acquérir le traitement à leurs propres frais. Cette situation était d'autant plus préoccupante que le niveau socioéconomique de nos patients était relativement bas et qu'ils ne bénéficiaient pas d'une couverture sociale. Face à ces contraintes, les patients ont été contraints d'interrompre leur traitement pendant toute la période où le traitement n'est pas accessible.

3. Perception des médecins hématologues :

3.1 Le taux d'observance :

Les recherches comparant les taux d'observance mesurés chez les patients à ceux estimés par leurs médecins ont révélé une nette discordance entre les deux évaluations [57,59]. Les médecins semblent être trop optimistes dans l'évaluation de l'observance de leurs patients, et ces résultats s'accordent avec nos propres constatations.

Cette disparité entre les taux d'observance mesurés et ceux observés par les médecins peut être expliquée par le fait que ces derniers se basent principalement sur les réponses cliniques et biologiques au traitement pour catégoriser leurs patients en termes d'adhérence ou de non-adhérence au traitement, sachant que Kekäle et al. [57] ont démontré que l'observance des patients peut être faible, même si la réponse au traitement est optimale.

3.2 Les facteurs facilitateurs et les obstacles à l'adhésion thérapeutique :

Dans une étude qualitative menée en Espagne par Talens et al.[65] il a été démontré que les patients et les professionnels de santé étaient en accord pour considérer les effets secondaires et l'information sur le traitement comme les principaux facteurs entravant et favorisant l'adhésion, respectivement.

Ces résultats sont cohérents avec nos propres constatations, car le principal élément facilitant l'adhésion selon nos médecins était la compréhension de la maladie et du traitement. Les patients et les médecins étaient également d'accord pour identifier les effets secondaires du traitement, ainsi que le coût élevé du traitement et son indisponibilité au sein du centre hospitalier, comme les principaux obstacles à une observance adéquate.

4. Conséquences de la non-observance :

Selon l’OMS, « l’observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu’ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmaco résistances et provoque un gaspillage des ressources» [43].

En résumé, l’impact négatif de l’inobservance justifie le nombre d’étude à son propos ces dernières années et explique l’enjeu majeur de l’observance dans la prise en charge thérapeutique afin d’améliorer la qualité de vie des patients.

5. Comment améliorer l’observance thérapeutique :

Devant l’ampleur de l’inobservance thérapeutique, sa complexité multifactorielle, multidimensionnelle et de ses conséquences néfastes sur les patients atteints de maladies chroniques ainsi que sur le système de soins, différentes actions multivariées ont été élaborées pour améliorer l’observance thérapeutique.[44]

- **Éducation et communication** : l’éducation du patient est essentielle pour qu’il comprenne la nature de sa maladie, la nécessité du traitement et les conséquences de la non-observance. Les professionnels de la santé doivent adapter leurs explications au niveau de compréhension du patient, en utilisant un langage simple et en fournissant des documents écrits pour référence.
- **Établissement d’une relation de confiance** : une relation de confiance entre le patient et le professionnel de la santé peut être établie par l’écoute active, l’empathie et la disponibilité. Les patients doivent se sentir à l’aise de discuter de leurs préoccupations et de signaler tout problème lié au traitement.
- **Suivi régulier** : les consultations régulières permettent aux professionnels de la santé de surveiller la progression de la maladie, de détecter rapidement tout effet secondaire ou complication et d’apporter des ajustements au traitement en conséquence.

- **Gestion des effets secondaires** : les patients sont plus susceptibles d'adhérer au traitement s'ils sont préparés aux effets secondaires potentiels et savent comment les gérer. Fournir des informations sur la manière de gérer les effets secondaires peut renforcer la confiance du patient dans le traitement.
- **Impliquer la famille et les proches** : les proches jouent souvent un rôle crucial dans le soutien et le rappel du traitement. Les professionnels de la santé peuvent encourager les patients à partager leur plan de traitement avec leurs proches et à les impliquer dans le processus.
- **Rappels et alertes** : les technologies modernes, telles que les applications mobiles, les messages texte et les rappels automatisés, peuvent jouer un rôle important dans le rappel aux patients de prendre leurs médicaments à temps. Ces outils peuvent être personnalisés pour s'adapter aux routines quotidiennes des patients.
- **Soutien psychologique** : le diagnostic de LMC peut avoir un impact émotionnel sur les patients. Les professionnels de la santé doivent être sensibles à cet aspect et diriger les patients vers des ressources de soutien psychologique si nécessaire.
- **Généralisation de la couverture sociale** : La transition au Maroc du RAMED vers l'AMO (Assurance Maladie Obligatoire) constitue une étape significative dans la direction de garantir la protection sociale et, plus particulièrement, l'accès aux traitements pour l'ensemble de la population marocaine, tout en sachant que le manque d'accès au traitement était la cause d'abandon la plus répandue dans notre série d'étude.

6. Forces, difficultés et limites de l'étude :

6.1 Forces de l'étude :

- À notre connaissance, il s'agit de la première étude visant à évaluer l'observance thérapeutique chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique au Maroc.
- Cette étude permet de déterminer les facteurs associés à la non-observance thérapeutique, en particulier dans notre contexte.

- Elle offre la possibilité de comparer les résultats rapportés par les patients avec la perception de leurs médecins.

6.2 Les difficultés auxquelles nous nous sommes confrontés :

- L'analphabétisme de 45% de nos patients, a expliqué le recours à la méthode de questionnaire dirigé combiné à l'entretien médicale et non pas à l'auto-questionnaire.
- Les membres de la famille se présentent aux consultations à la place des patients, ce qui a restreint la taille de l'échantillon.
- Des coordonnées incorrects (numéro de téléphone) ou des patients injoignables ont retardé l'avancement de notre étude.

6.3 Les limites de l'étude :

- Le manque, voire l'absence, de données statistiques et de recherches dans notre pays sur ce sujet a rendu difficile la comparaison de notre situation avec les données de la littérature internationale.
- Le questionnaire évalue l'observance de façon subjective : certaines personnes peuvent avoir modifié leurs réponses par honte de la vérité et ou par peur d'être jugés.
- Les limites de ce travail résident également dans le nombre relativement bas des patients interrogés et la prédominance des patients suivis pendant moins de 5 ans, ce qui a empêché la réalisation d'une analyse significative des différents items du questionnaire.
- Cette étude a uniquement inclus des patients qui se sont présentés dans des centres hospitaliers publics. Par conséquent, les résultats pourraient ne pas être généralisables aux établissements privés.



CONCLUSION



L'adhésion aux inhibiteurs de tyrosine kinase est devenue un aspect crucial de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique et constitue un obstacle majeur pour atteindre les meilleurs résultats possibles. Bien que souvent minimisé en tant que problème propre au patient, le comportement en matière d'observance est également influencé par le médecin et le système de santé, la maladie et son traitement, ainsi que par des facteurs socio-économiques.

Notre travail consistait à explorer ce problème fréquemment rencontré par les médecins hématologues à savoir la mauvaise observance thérapeutique des patients souffrant de LMC.

Dans notre étude, un patient sur deux montrait une faible observance, la principale raison en étant la difficulté d'accès au traitement. Les autres facteurs examinés n'avaient pas d'impact significatif sur l'adhésion thérapeutique de nos patients.

Ces résultats soulignent l'importance de garantir un accès aisé au traitement par le biais de la généralisation de la couverture sociale. De plus, il est essentiel que les équipes soignantes adoptent une approche de traitement personnalisée pour chaque patient, en tenant compte des facteurs de risque de non-observance spécifiques à sa situation.



RESUMES



Résumé :

Introduction : La découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase a nettement amélioré le pronostic des patients souffrant de LMC, rendant leur survie similaire à celle de la population générale. Cependant, leur efficacité est fortement associée à une bonne adhésion à long terme. Une mauvaise adhésion peut entraîner une résistance au traitement, une progression de la maladie et une diminution de la survie.

Objectif : Le but de ce travail était d'évaluer l'observance thérapeutique des patients atteints de LMC, d'identifier les facteurs responsables d'une mauvaise observance thérapeutique dans notre contexte, et de comparer les résultats rapportés par les patients avec la perception de leurs médecins traitants.

Matériels et méthodes : Notre travail a consisté en une étude transversale à visée descriptive portant sur 49 patients atteints de leucémie myéloïde chronique ainsi que 24 médecins hématologues. Cette étude s'est déroulée sur une période de trois mois, s'étalant du 16 avril 2023 au 18 juillet 2023, au sein de deux établissements de santé : l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) et le Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech (CHU). Les données ont été collectées au moyen de deux questionnaires anonymes, l'un à l'intention des médecins et l'autre à l'intention des patients. Par la suite, ces données ont été traitées à l'aide des logiciels Microsoft Excel et SPSS.

Résultats descriptifs : parmi les 49 patients inclus, la tranche d'âge prédominante était de [50,60] ans, avec une prédominance féminine atteignant 53%, l'analphabétisme était estimé à 44,8%, la plupart des patients, soit 72 %, étaient suivis pendant une durée inférieure à 5 ans. 57 % des patients étaient suivis au CHU, tandis que 43 % l'étaient au niveau de l'HMA. Le traitement le plus utilisé était l'imatinib, concernant 75,5 % des patients. Une faible adhérence au traitement était observée chez 53 % des patients, principalement en raison de l'indisponibilité du traitement au sein du centre hospitalier. La majorité des médecins hématologues, soit 50 %, ont estimé qu'au-delà de 90 % de leurs patients suivaient correctement leur traitement. Selon leur

perception, les principaux obstacles à l'adhésion thérapeutique étaient le coût élevé du traitement et son indisponibilité au niveau des centres hospitaliers. De plus, une grande partie des médecins, soit 91,6 %, ont jugé que la compréhension de la maladie et du traitement constituait le principal facteur facilitant l'adhésion thérapeutique.

Résultat analytique : L'analyse bi-variée a mis en évidence l'existence d'une corrélation significative entre l'observance et le centre hospitalier de suivi, en raison de l'indisponibilité fréquente du traitement au CHU, causée par des ruptures fréquentes de stock. En revanche, il n'y avait pas de corrélation significative entre l'observance et les facteurs liés aux patients, aux caractéristiques de la maladie ainsi que les facteurs liés au traitement.

Conclusion : Dans notre contexte, l'observance thérapeutique est principalement liée à la disponibilité du traitement, tandis que les autres facteurs n'ont pas montré d'influence significative sur l'adhésion thérapeutique. Améliorer l'observance thérapeutique impose donc de garantir un accès aisé au traitement, mais aussi un accompagnement continu par les professionnels de santé et une implication responsable du patient.

Abstract:

Introduction: The discovery of tyrosine kinase inhibitors has markedly improved the prognosis of CML patients, making their survival similar to that of the general population. However, their effectiveness is strongly associated with good long-term adherence. Poor adherence can lead to treatment resistance, disease progression and reduced survival.

Study aim: The aim of this study was to assess the therapeutic compliance of CML patients, to identify the factors responsible for poor therapeutic compliance in our context, and to compare the results reported by patients with the perception of their haematologists.

Materials and methods: Our work consisted of a descriptive cross-sectional study of 49 patients with chronic myeloid leukemia and 24 hematologist physicians. This study took place over a three-month period, from April 16, 2023, to July 18, 2023, within two healthcare facilities: Avicenne Military Hospital (HMA) and Mohammed VI University Hospital in Marrakech (CHU). Data were collected using two anonymous questionnaires, one for the physicians and the other for the patients. The data were then processed using Microsoft Excel and SPSS.

Descriptive results: among the 49 patients included, the predominant age group was [50,60] years, with a female predominance reaching 53%, illiteracy was estimated at 44.8%, and the majority of patients, 72%, had been under treatment for less than 5 years. 57% of the patients were being treated at the CHU, while 43% were being treated at HMA, the most commonly used treatment was imatinib, concerning 75.5% of patients. Poor adherence to treatment was observed in 53% of patients, mainly due to the unavailability of treatment at the hospital. The majority of hematologist physicians (50%) felt that over 90% of their patients were adhering to their treatment correctly. According to their perception, the main barriers to adherence were the high cost of treatment and its unavailability in hospital centers. Furthermore, a large proportion of doctors (91.6%) felt that understanding the disease and treatment was the main factor facilitating adherence.

Analytical result: Bivariate analysis revealed a significant correlation between adherence and the healthcare center of follow-up, due to the frequent unavailability of treatment at the university hospital, caused by frequent stock-outs. However, there was no significant correlation between adherence and patient-related factors, disease characteristics, or treatment-related factors.

Conclusion: In our context, therapeutic adherence is primarily linked to treatment availability, while other factors have not shown a significant influence on treatment compliance. Improving therapeutic adherence therefore requires ensuring easy access to treatment, as well as continuous support from healthcare professionals and responsible patient engagement.

ملخص

مقدمة: أدى اكتشاف مثبطات التيروسين كيناز إلى تحسن ملحوظ في تشخيص المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن، مما يجعل بقائهم على قيد الحياة مماثلاً لبقاء عامة السكان. ومع ذلك، فإن فعاليتها ترتبط بقوة بالالتزام الجيد على المدى الطويل. يمكن أن يؤدي ضعف الالتزام إلى مقاومة العلاج، وتطور المرض، وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة.

هدف الدراسة: كان هدف هذا العمل تقييم الالتزام العلاجي لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن، وتحديد العوامل المسؤولة عن ضعف الالتزام العلاجي في سياقنا، ومقارنة النتائج التي أبلغها المرضى مع تصور أطبائهم المختصين في امراض الدم.

الطرق والوسائل: عملنا عبارة عن دراسة مقطعية وصفية تشمل 49 مريضاً يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن بالإضافة إلى 24 طبيب مختص في أمراض الدم. أجريت هذه الدراسة على مدى ثلاثة أشهر، امتدت من 16 أبريل 2023 إلى 18 يوليو 2023، وذلك داخل مؤسستين صحييتين: المستشفى العسكري ابن سينا والمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. تم جمع البيانات باستخدام استبيانين مجهولين، أحدهما للأطباء والآخر للمرضى. وبعد ذلك تمت معالجة هذه البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel وبرنامج SPSS.

النتائج الوصفية: من بين المرضى الـ 49 المشمولين، كانت الفئة العمرية السائدة [50.60] سنة، وبلغت نسبة الإناث 53%، وقدرت الأمية بـ 44.8%، وكان معظم المرضى، أي 72%، يتم متابعتهم لمدة أقل من 5 سنوات. تمت متابعة 57% من المرضى في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، في حين تمت متابعة 43% منهم على مستوى المستشفى العسكري ابن سينا. وكان العلاج الأكثر استخداماً هو imatinib (75.5% من المرضى). لوحظ ضعف الالتزام بالعلاج لدى 53% من المرضى، ويرجع ذلك أساساً إلى عدم توفر العلاج في المركز الاستشفائي. ويقدر غالبية أطباء أمراض الدم، أي 50%، أن أكثر من 90% من مرضاهم يتبعون علاجهم بشكل صحيح. ووفقاً لتصورهم، كانت العقبات الرئيسية أمام الالتزام العلاجي هي ارتفاع تكلفة العلاج وعدم توفره في المراكز الاستشفائية. كما أن نسبة كبيرة من الأطباء أي 91.6% ترى أن فهم المرض والعلاج هو العامل الرئيسي في تسهيل الالتزام العلاجي.

النتائج التحليلية: أظهر التحليل ثنائي المتغير وجود علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الالتزام العلاجي والمركز الاستشفائي الذي يتم متابعة المرضى فيه، بسبب توفر العلاج غير المنتظم في المستشفى الجامعي، نتيجة الانقطاعات المتكررة. في حين، لم يكن هناك ارتباط كبير بين الالتزام العلاجي والعوامل المرتبطة بالمريض، خصائص المرض، أو العوامل المرتبطة بالعلاج.

الخلاصة: في سياق دراستنا، يرتبط الالتزام العلاجي بشكل رئيسي بتوفر العلاج، في حين لم تظهر العوامل الأخرى تأثيراً كبيراً على الالتزام العلاجي. وبالتالي فإن تحسين الامتثال العلاجي يتطلب ضمان سهولة الوصول إلى العلاج، ولكن أيضاً الدعم المستمر من المتخصصين في مجال الصحة والمشاركة المسؤولة للمريض.



ANNEXES



Annexe 1 : questionnaire destiné aux médecins hématologues :

-cette étude a pour objectif d'évaluer l'observance thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et les principaux obstacles limitant leur adhésion afin d'améliorer leur prise en charge.

-Cette enquête est totalement anonyme et volontaire.

-La durée pour remplir ce questionnaire est moins de 5 min.

-Merci de nous accorder votre précieux temps.

1) La région de l'exercice :

.....

2) La structure de l'exercice :

- Hôpital militaire
- CHU
- CHP
- Libérale

3) Années d'exercice :

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

4) Combien de patients atteints de leucémie myéloïde chronique traitez-vous par an ?

- Moins de 10
- Entre 10 et 20
- Plus de 20

5) À quelle fréquence évaluez-vous l'adhérence thérapeutique de vos patients ?

- À chaque visite
- De temps en temps
- Jamais

6) À votre avis, quel pourcentage de vos patients suivent correctement leur traitement ?

- Moins de 50%
- Entre 50% et 90%
- Plus de 90%

- 7) Quels sont les principaux obstacles à l'observance thérapeutique que vous avez observés chez vos patients ?
- Effets secondaires du traitement
 - Coût élevé du traitement
 - Indisponibilité du traitement (rupture)
 - Compréhension insuffisante de la maladie ou du traitement
 - Nécessité d'un traitement à long terme
 - Polymédication
 - L'absence du soutien familial
 - Oubli ou négligence
 - Autre :
- 8) Quels sont les facteurs que vous considérez comme les plus importants pour favoriser l'adhérence thérapeutique de vos patients ?
- La compréhension de la maladie
 - La relation médecin-malade de qualité
 - La connaissance des effets secondaires du traitement
 - La présence d'une assurance maladie
 - L'accessibilité aux soins de santé
 - Autre :
- 9) Comment évaluez-vous la compréhension de vos patients atteints de leucémie myéloïde chronique quant à leur maladie et leur traitement ?
- Très bonne
 - Moyenne
 - Faible
- 10) Quels moyens utilisez-vous pour encourager l'observance thérapeutique chez vos patients ?
- Education sur la maladie et le traitement
 - Suivi régulier et rappels de rendez-vous
 - Aide financière pour le traitement
 - Support psychologique
 - Autre :
- 11) Comment gérez-vous les effets secondaires du traitement de la leucémie myéloïde chronique pour améliorer l'observance thérapeutique de vos patients ?
- Education sur les effets secondaires

- Traitement des effets secondaires
- Modification du traitement
- Ajustement de la posologie

12) Dans quelle mesure pensez-vous que les facteurs socio-économiques tels que le niveau d'éducation, la situation financière et le soutien familial peuvent influencer l'adhérence thérapeutique ?

- Pas du tout
- Un peu
- Moyennement
- Beaucoup

13) Comment évaluez-vous l'impact de l'observance thérapeutique sur le pronostic de la leucémie myéloïde chronique ?

- Très important
- Moyennement important
- Peu important

Annexe 2 : questionnaire destiné aux patients atteints de LMC :

-Cette étude a pour objectif d'évaluer l'observance thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et les principaux obstacles limitant leur adhésion afin d'améliorer leur prise en charge.

-Cette enquête est totalement anonyme et volontaire.

-La durée pour remplir ce questionnaire est moins de 5 min.

-Merci de nous accorder votre précieux temps.

-هدف هذه الدراسة هو تقييم الامتثال العلاجي للمرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن والعوائق الرئيسية التي تحد من التزامهم بالعلاج من أجل تحسين رعايتهم الصحية يتم إجراء هذا الاستطلاع بشكل مجهول تمامًا وطوعي

يستغرق ملء هذا الاستبيان أقل من 5 دقائق

نشكرك على وقتك الثمين

1) Sexe : الجنس

- Femme / امرأة
- Homme / رجل

2) Âge : العمر

- 18-30 ans / سنة
- 30-40 ans / سنة
- 40-50 ans / سنة
- 50-60 ans / سنة
- Plus de 60 ans / سنة

3) Lieu de résidence : مكان الإقامة

- Urbain / مدينة
- Rural / قرية

4) Niveau scolaire : المستوى الدراسي

- Non scolarisé / غير متمدرس
- Primaire / ابتدائي
- Secondaire / ثانوي اعدادي و تأهيلي
- Universitaire / جامعي

- 5) Depuis combien de temps vous êtes suivi pour une leucémie myéloïde chronique ? منذ متى وأنت تتلقى المتابعة لحالتك من سرطان الدم النخاعي المزمن؟
- Moins de 5 ans / اقل من 5 سنوات
 - 5-10 ans / بين 5 و 10 سنوات
 - Plus de 10 ans / أكثر من 10 سنوات
- 6) Êtes-vous actuellement sous traitement pour votre leucémie myéloïde chronique ? هل تتلقى حاليًا علاجًا لسرطان الدم النخاعي المزمن؟
- Oui / نعم
 - Non / لا
- 7) Quel traitement prenez-vous ? ما هو العلاج الذي تتناوله؟
- Imatinib
 - Dasatinib
 - Nilotinib
 - Autre :
- 8) Vous sentez que vous êtes malades et que vous avez besoin de ce traitement ? هل تشعر أنك مريض وبحاجة لهذا العلاج؟
- Oui / نعم
 - Non / لا
- 9) Prenez-vous régulièrement votre médicament conformément aux instructions de votre médecin ? هل تتناول دوائك بانتظام وفقًا لتعليمات الطبيب؟
- Oui tous les jours selon la prescription de mon médecin / نعم، كل يوم وفقًا لوصفة الطبيب
 - Je ne respecte pas toujours la prescription de mon médecin / لا ألتزم دائمًا بوصفة الطبيب
 - J'oublie de prendre mon médicament / أنسى أحيانًا تناول دوائي
 - J'interromps volontairement un moment la prise de mon médicament / أقوم بإيقاف تناول دوائي بشكل متعمد لفترة معينة
 - Je ne prends pas mon traitement quand il n'est pas disponible / لا أتناول العلاج عندما لا يكون متاحًا
- 10) Est-ce que vous prenez le médicament à la dose prescrite tous les jours ? هل تتناول الدواء بالجرعة الموصوفة يوميًا؟
- Oui / نعم
 - Non / لا
- 11) Si vous avez répondu "non" à la question précédente, comment vous faites ? إذا أجبت بـ "لا" على السؤال السابق، ماذا تفعل؟
- Vous réduisez la dose / تقلل الجرعة
 - Vous adaptez la dose à la quantité du médicament que vous avez en cas de rupture / تَقْتَصِر الجرعة على الكمية المتوفرة من الدواء في حالة نفاذه
 - Vous sautez des jours sans prendre votre médicament / تتخطى بعض الأيام بدون أخذ الدواء
 - Autre :

- 12) Avez-vous des difficultés à prendre votre médicament régulièrement ? هل لديك صعوبات في تناول دوائك بانتظام؟
- Oui / نعم
- Non / لا
- 13) Si vous avez répondu par oui à la question précédente, veuillez préciser les raisons de vos difficultés à prendre votre médicament régulièrement : إذا أجبت بـ"نعم" على السؤال السابق، يرجى تحديد أسباب صعوباتك في تناول دوائك بانتظام
- Effets secondaires du traitement / الآثار الجانبية للعلاج
- Coût élevé du traitement / تكلفة العلاج المرتفعة
- Indisponibilité du traitement dans le centre hospitalier / عدم توفر العلاج في المستشفى
- Compréhension insuffisante de la maladie ou du traitement / فهم غير كافي للمرض أو العلاج
- Nécessité d'un traitement à long terme / الحاجة إلى علاج طويل الأمد
- Vous prenez plusieurs médicaments en même temps / استخدام أكثر من دواء في نفس الوقت
- Absence de soutien familial / غياب الدعم العائلي
- Autre :
- 14) À quelle fréquence oubliez-vous de prendre votre traitement ? كم مرة تنسى تناول علاجك؟
- Jamais / أبداً
- Rarement / نادراً
- Parfois / أحياناً
- Souvent / غالباً
- 15) Que faisiez-vous lorsque vous oubliiez de prendre votre traitement ? ماذا كنت تفعل عندما كُنتَ تنسى أخذ دوائك؟
- Je le prenais dès que je m'en souvenais / أخذت الدواء بمجرد تذكري له
- Je prenais deux doses à la fois / أخذت جرعتين معاً
- Je prenais la dose suivante au moment prévu / أخذت الجرعة التالية في الوقت المحدد
- Je demandais l'avis de mon médecin ou pharmacien / استشرت طبيبي أو صيدلي
- Autre :
- 16) Comment évaluez-vous votre compréhension de votre maladie et de votre traitement ? كيف تقيم فهمك لمرضك وعلاجك؟
- Très bonne / جيد جداً
- Moyenne / متوسط
- Faible / ضعيف
- 17) Avez-vous déjà ressenti que votre médecin est incompetent et vous n'avez pas confiance en ses prescriptions ? هل شعرت يوماً بعدم كفاءة طبيبك ولم تثق في وصفاته الطبية؟
- Oui / نعم
- Non / لا

- 18) Pensez-vous que la confiance en votre médecin a une influence sur votre observance thérapeutique ? هل تعتقد أن الثقة في طبيبك لها تأثير على اتباعك للعلاج؟
- Oui / نعم
- Non / لا
- 19) Avez-vous déjà changé de médecin traitant à cause d'un manque de confiance ou de communication insuffisante ? هل سبق وان غيرت طبيبك المعالج بسبب عدم الثقة أو التواصل الغير كافي؟
- Oui / نعم
- Non / لا
- 20) Vous discutez régulièrement avec votre médecin de votre traitement et de votre observance thérapeutique ? هل تتحدث بانتظام مع طبيبك عن علاجك والتزامك بالعلاج؟
- Oui / نعم
- Non / لا
- 21) Si non, quelle a été la raison principale de cette absence de discussion ? إذا لم تكن، ما هو السبب الرئيسي لعدم النقاش؟
- Le médecin ne m'a pas donné l'opportunité d'en parler / لم يعطني الطبيب الفرصة للحديث عنه
- Le médecin est indisponible / الطبيب غير متاح
- Je n'ai pas osé en parler / لم أتجرأ على الحديث عنه
- Autre :
- 22) Pensez-vous que l'adhésion à votre traitement est le garant de meilleurs résultats sur votre état de santé ? هل تعتقد أن الالتزام بالعلاج يضمن نتائج أفضل على حالتك الصحية؟
- Oui / نعم
- Non / لا



BIBLIOGRAPHIE



1. **Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P, Leleu X.**
Précis d'hématologie et d'oncologie. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2010.
2. **Gonon–Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE.**
Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bulletin du Cancer* 2014;101:56–67. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1876>.
3. **Leguay T, Mahon F–X. Leucémie myéloïde chronique.**
EMC – Hématologie 2005;2:187–205. <https://doi.org/10.1016/j.emch.2005.07.001>.
4. **Chomel J–C, Sorel N, Mayeur–Rousse C, Turhan AG.**
Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno–analyse & Biologie Spécialisée* 2009;24:69–85. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2008.10.007>.
5. **Chetcha Chemegni B, Nlend Nlend M, Ngock Dime P, Ndom P.**
Survie des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique sous Traitement par Imatinib à Yaounde. *Health Sci Dis* 2016;17.
6. **Hehlmann R, Hochhaus A.**
Chronic myeloid leukaemia 2007;370.
7. **Rowley JD.**
Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290–3. <https://doi.org/10.1038/243290a0>.
8. **De Almeida MH, Pagnano KBB, Vigorito AC, Lorand–Metze I, De Souza CA.**
Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia: A Brazilian Single–Center Cohort. *Acta Haematol* 2013;130:16–22. <https://doi.org/10.1159/000345722>.
9. **Bennett JH.**
Case of hypertrophy of the spleen and liver, which death took place from suppuration of the blood / by John Hughes Bennett. Wellcome Collection n.d. <https://wellcomecollection.org/works/csn53njq> (accessed August 23, 2023).
10. **C. NOWELL P, A. HUNGERFORD D.**
Chromosome Studies on Normal and Leukemic Human Leukocytes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1960. <https://doi.org/10.1093/jnci/25.1.85>.
11. **Konopka JB, Watanabe SM, Witte ON.**
An alteration of the human c–abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell* 1984;37:1035–42. [https://doi.org/10.1016/0092–8674\(84\)90438–0](https://doi.org/10.1016/0092–8674(84)90438–0).
12. **Daley GQ, Baltimore D.**
Transformation of an interleukin 3–dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia–specific P210bcr/abl protein. *Medical Sciences* 1988.
13. **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al.**
Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561–6. <https://doi.org/10.1038/nm0596–561>.

- 14. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G.**
TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014005. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2014.005>.
- 15. Flandrin G.**
syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs. n.d.
- 16. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Chen Z-S.**
BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research* 2010;34:1255-68.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.04.016>.
- 17. Cortes J, Kantarjian H, O'Brien S, Robertson LE, Pierce S, Talpaz M.**
Results of interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukemia 60 years of age and older. *The American Journal of Medicine* 1996;100:452-5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)89522-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)89522-8).
- 18. Costello R, Bouabdallah R, Sainty D, Gastaut J, Gabert J.**
La leucémie myéloïde chronique, aspects biologiques n.d.
- 19. Carter BZ, Mak DH, Cortes J, Andreeff M.**
The Elusive Chronic Myeloid Leukemia Stem Cell: Does It Matter and How Do We Eliminate It? *Seminars in Hematology* 2010;47:362-70. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.06.006>.
- 20. Enright H, Bond J.**
Chronic Leukemias. *Disease-a-Month* 2008;54:242-55.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2007.12.005>.
- 21. Bilhou-Nabera C, Barin C, Bernheim A, Dastugue N.**
Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Pathologie Biologie* 2004;52:238-40. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.04.004>.
- 22. Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP, Harrison CJ, et al.**
Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica* 2016;101:541-58.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139337>.
- 23. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE.**
Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings* 2015;90:1440-54. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>.
- 24. Treuil P.**
La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actualités Pharmaceutiques* 2008;47:25-30. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70237-4](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70237-4).
- 25. Speck B, Bortin Mortimer M, Champlin R, Goldman John M, Herzig Roger H, Mcglave Philip B, et al.**
ALLOGENEIC BONE-MARROW TRANSPLANTATION FOR CHRONIC MYELOGENOUS LEUKAEMIA. *The Lancet* 1984;323:665-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92179-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92179-2).
- 26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al.**
European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.

27. 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. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/190578/un-nouveau-traitement-pour-la-leucemie-myeloide-ch> (accessed August 23, 2023).

28. Issaad C, Ahmed M, Novault S, Bonnet M, Bennardo T, Varet B, et al.

Biological effects induced by variable levels of BCR-ABL protein in the pluripotent hematopoietic cell line UT-7. *Leukemia* 2000;14:662-70. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401730>.

29. Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B, Bocq Y, et al.

Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2013;28:201-6. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2013.03.006>.

30. Sorel N, Cayssials É, Brizard F, Chomel J-C.

Treatment and molecular monitoring update in chronic myeloid leukemia management. *Annales de biologie clinique* 2017;75:129-45. <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1233>.

31. Pophali PA, Patnaik MM.

The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *The Cancer Journal* 2016;22:40-50. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000165>.

32. Nasr R, Bazarbachi A.

Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathologie Biologie* 2012;60:239-45. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.05.010>.

33. Rea D, Ame S, Charbonnier A, Coiteux V, Cony-Makhoul P, Escoffre-Barbe M, et al.

Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bulletin du Cancer* 2016;103:180-9. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.008>.

34. Bardina C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast F.

Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2007;2007:31-5. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80395-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80395-9).

35. Stein B, Douglas Smith B.

Treatment options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate imatinib. *Clinical Therapeutics* 2010;32:804-20. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.05.003>.

36. Demarquet M, Labussière-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, Nicolini F-E.

Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bulletin du Cancer* 2011;98:859-66. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1408>.

37. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, et al.

Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *JCO* 2018;36:231-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.

- 38. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al.**
Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132:393-404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>.
- 39. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G.**
Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *The Oncologist* 2016;21:626-33. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0337>.
- 40. Chomel J-C.**
Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017;2017:33-40. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(17\)30162-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(17)30162-4).
- 41. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al.**
European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34:966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
- 42. Tulliez M.**
Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011;2011:33-40. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71002-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71002-4).
- 43. Sabaté E, World Health Organization, editors.**
Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- 44. Scheen AJ, Giet D.**
Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège* n.d.
- 45. [Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al.**
Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health* 2008;11:44-7. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
- 46. Costagliola D, Barberousse C.**
Comment mesurer l'observance? n.d.
- 47. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ.**
How Should We Measure Medication Adherence in Clinical Trials and Practice? *Journal of the American Pharmacists Association* 2006;46:420-3. <https://doi.org/10.1331/154434506778073727>.
- 48. Farmer KC.**
Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999;21:1074-90. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(99\)80026-5](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(99)80026-5).
- 49. Pearson RM.**
Who is taking their tablets? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:757-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6344.757>.
- 50. Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CLF, Brunner HR.**
Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions: *Journal of Hypertension* 2001;19:335-41. <https://doi.org/10.1097/00004872-200102000-00022>.

51. Morisky DE, Green LW, Levine DM.

Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.

52. Barbosa CD.

Facteurs explicatifs by LeCRIP – Issuu 2014.

https://issuu.com/lecrip/docs/2___facteurs_explicatifs (accessed August 23, 2023).

53. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al.

Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *JCO* 2010;28:2381-8.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087>.

54. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H.

Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia—a single-center observational study. *Ann Hematol* 2012;91:679-85. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1359-0>.

55. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A, et al.

Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. *Acta Haematol* 2016;136:45-51. <https://doi.org/10.1159/000444626>.

56. Lee PM, Chang CT, Yusoff ZM.

Adherence to tyrosine kinase inhibitors among adult chronic myeloid leukemia patients in a Malaysia hospital. *Int J Clin Pharm* 2021;43:46-54. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01070-9>.

57. Kekale M, Airaksinen M, Porkka K, Talvensaari K, Koskenvesa P.

Chronic myeloid leukemia patients's adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *PPA* 2014:1619.

<https://doi.org/10.2147/PPA.S70712>.

58. Anderson KR, Chambers CR, Lam N, Yau PS, Cusano F, Savoie ML, et al.

Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21:19-25.

<https://doi.org/10.1177/1078155213520261>.

59. Noens L, Van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al.

Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-11.

<https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196543>.

60. [Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al.

Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer* 2012;107:904-9.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.348>.

61. Kim Y, Go T-H, Jang J, Lee JB, Lim ST, Shim KY, et al.

Survival impact of adherence to tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia. *Korean J Intern Med* 2021;36:1450-8. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.158>.

- 62. Rychter A, Jerzmanowski P, Hołub A, Specht-Szwoch Z, Kalinowska V, Tęgowska U, et al.**
Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol* 2017;34:104. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0958-6>.
- 63. Geissler J, Sharf G, Bombaci F, Daban M, De Jong J, Gavin T, et al.**
Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:1167-76. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2372-z>.
- 64. Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, Huskamp HA, Keating NL.**
Cost Sharing and Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *JCO* 2014;32:306-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.9123>.
- 65. Talens A, Guilabert M, Lumbreras B, Aznar MT, López-Pintor E.**
Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. *IJERPH* 2021;18:4266. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084266>.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

التزام المرضى بالأدوية الفموية الجديدة: حالة سرطان الدم النخاعي المزمن

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/11/01
من طرف

السيد. أسامة بابي

المزداد في 04 دجنبر 1998 بورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان الدم النخاعي المزمن - مثبط تايروزين كيناز - الالتزام بالعلاج

الجنة

الرئيس	م. شكور	السيد
المشرف	أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية ع. الرايسي	السيد
الحكام	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية إ. التازي	السيد
	أستاذ في طب أمراض الدم السريرية ف. ز. لحليمي	السيدة
	أستاذة مبرزة في طب أمراض الدم السريرية	

