

L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE EN TRANSPLANTATION D'ORGANE

L'exemple de la greffe de rein

M. MILICEVIC (1), S. GROSCH (2), L. WEEKERS (2), J.M. KRZESINSKI (3)

RÉSUMÉ : Une transplantation réussie nécessite la prise à vie de médicaments contre le rejet immunologique. La mauvaise observance médicamenteuse est un problème multifactoriel particulièrement grave en transplantation d'organe. Elle peut occasionner la perte du greffon et le retour en dialyse. Le médecin doit éduquer au mieux le patient pour qu'il adhère le plus possible au schéma thérapeutique strict imposé et le rappel de l'importance des prises médicamenteuses doit être abordé à chaque contact. Cette mauvaise (voire non) observance est particulièrement importante à distance de la transplantation. L'effort du corps médical et de tous les partenaires de la santé ainsi que de la famille doit donc être sans relâche pour trouver des solutions à ce problème inhérent à une maladie chronique.

MOTS-CLÉS : *Transplantation rénale - Observance médicamenteuse - Rejet immunologique*

THE THERAPEUTIC COMPLIANCE IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION.

THE CASE OF RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY : A successful transplantation implies that immunosuppressive drugs will have to be taken during the whole patient's life. Poor drug compliance is a multifactorial problem, that is particularly dangerous in organ transplantation as it can lead to loss of graft function and return to dialysis treatment. The medical doctor must stimulate the patient's adherence to the strict therapeutic drug protocol. The patient must also be reminded at each medical consultation of the importance of such rigorous drug intake. This bad (or non) compliance is particularly well demonstrated a long time after transplantation. The medical staff, all the health participants, but also the family members must continuously fight against non compliance, which is inherent to any chronic disease.

KEYWORDS : *Drug compliance - Renal transplantation - Immunologic rejection*

INTRODUCTION ET DÉFINITION

Dans la plupart des maladies chroniques, une observance ou adhésion thérapeutique médiocre (médicaments et autres aspects du traitement) peut entraîner des dégâts importants, voire irréversibles (1). Le terme «compliance» est souvent utilisé par analogie avec la terminologie anglo-saxonne.

L'observance thérapeutique est une problématique aussi ancienne que la médecine elle-même. C'est surtout à partir des années 1970 que la réflexion scientifique s'est développée sur ce sujet (2).

La «compliance» thérapeutique est définie comme «le degré de concordance» entre le comportement d'un individu - en termes de prise médicamenteuse, suivi de régime ou changements de style de vie - et la prescription médicale (2).

Ce terme implique une sorte de hiérarchie : le médecin tout-puissant face au patient soumis. La Société Pharmaceutique Royale de Grande-Bretagne a recommandé l'utilisation du terme «concordance» qui décrit plutôt une relation entre partenaires situés sur le même pied d'égalité dans une alliance thérapeutique. Le mot «concordance» n'implique aucun rôle passif de la part du patient; celui-ci ne peut, à lui seul,

être «non-concordant». La «non-concordance» décrirait alors l'incapacité du médecin et du patient à trouver un consensus et n'imputerait pas toute la faute au patient (4, 5).

Nous utiliserons cependant dans le présent article le terme de «compliance» qui est plus connu et plus usuel, correspondant au concept d'observance. Par analogie, le défaut d'observance sera appelé «non-compliance» (NC).

Le concept de compliance peut être considéré comme un concept multidimensionnel particulièrement vrai en transplantation d'organe : il faut aller au-delà de l'évaluation simple de la prise des médicaments en considérant aussi le suivi du régime, la fréquentation des consultations et inclure un paramètre temporel en analysant la régularité de la prise des médicaments et l'évolution de l'adhésion au fil du temps (6).

Ainsi, la compliance thérapeutique concerne non seulement le traitement médicamenteux avec le respect de la posologie et du rythme d'administration, mais également les régimes alimentaires, les rééducations, les rendez-vous en consultation...

Les études que nous avons recensées en transplantation rénale tentent d'évaluer la prévalence de la NC, les déterminants de celle-ci et ses conséquences cliniques (risque de perte fonctionnelle du greffon) avec, comme but ultime, une tentative de détermination de solutions et de stratégies de prévention et de prise en charge de

(1) Assistante, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

ce problème particulièrement frustrant dans le contexte éthique de la transplantation.

Les recherches sont cependant souvent confrontées à des obstacles méthodologiques de détermination de la NC qui rendent les résultats d'interprétation complexe (6).

MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE LA COMPLIANCE (1, 2, 5, 6)

La compliance peut être mesurée à l'aide de méthodes directes ou indirectes.

Les méthodes directes comprennent la mesure des concentrations du médicament anti-rejet dans le sang, l'utilisation de «marqueurs» incorporés dans les comprimés et l'observation directe de la prise médicamenteuse.

Les méthodes indirectes évaluent le comportement du patient, selon ses dires (entrevue, auto-questionnaire) ou d'après le jugement du médecin, ou encore tient compte de l'évolution clinique. Ces méthodes comprennent également le compte des prises médicamenteuses et, enfin, l'utilisation d'un monitoring électronique («pilulier avec couvercle muni d'une horloge témoin de l'ouverture de la boîte»), méthode plus sophistiquée.

Toutes ces méthodes ont leurs avantages, inconvénients et biais possibles.

Le monitoring électronique aurait une meilleure sensibilité et permettrait une appréciation «multidimensionnelle» de la compliance (6).

Laederack-Hofmann et al. (4) relatent que plusieurs études ont démontré que cette technique était associée à une meilleure compliance; cependant, son coût élevé ne permet pas son usage en routine.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La NC en transplantation est fréquente, bien que les pourcentages rapportés soient variables. Une revue de la littérature (4) évalue, sur base de plusieurs publications, la prévalence de la NC entre 20 et 50%. Un autre travail décrit des chiffres allant de 5 à 43% (7).

Les différences entre ces valeurs sont liées aux difficultés de détermination de la NC, ainsi qu'aux définitions variables de ce paramètre, certaines études tentant de quantifier cette NC tandis que d'autres se contentent de noter son existence ou non (4, 6).

En ce qui concerne la transplantation rénale, les taux de NC (concernant la prise d'agents

immunosuppresseurs) varieraient entre 16 et 55% (8).

Vasquez et al. (7) ont estimé à 55% le taux de NC dans leur étude sur les patients greffés rénaux; la NC était mesurée sur base des réponses des patients à propos des prises médicamenteuses, ainsi que sur les taux sanguins des agents immunosuppresseurs (IS).

Ce manque de compliance est très élevé quand on pense au risque encouru et également surprenant lorsque l'on considère que la plupart des patients sont conscients de ce risque. Une étude a, en effet, estimé à 65% le pourcentage de patients greffés qui pensent que le rejet est dû à la NC des IS (4).

Bien que les patients savent que ces médicaments sont nécessaires à la survie de leur greffon, environ un cinquième des greffés soit ne prennent leur traitement que de façon irrégulière, ou à une dose incorrecte, soit ne respectent pas l'horaire de prise, voire même ne prennent pas du tout ces médicaments (4).

Ceci peut paraître très étonnant. Le patient en attente de greffe rénale, par exemple, souffre physiquement et psychologiquement du traitement «artificiel» par dialyse. La majorité aspire à sortir du joug d'un tel traitement par la transplantation. La liste d'attente de greffe est importante et l'expectative est souvent longue. Quand l'instant de la «délivrance» survient, le patient dit revivre.

Alors pourquoi ce comportement contradictoire de non-observance ?

TYPES ET DÉTERMINANTS DE NON-COMPLIANCE

TYPES DE NON-COMPLIANCE

Les études distinguent la NC clinique (avec survenue d'événements cliniques mesurables tels que rejet, perte du greffon ou décès) et la NC sub-clinique (patients non-compliants n'ayant pas connu d'événements défavorables).

Dans la majorité des cas, non spécifiques à la transplantation, on ne peut qualifier de façon catégorique un patient comme étant non-compliant. Ses actes consisteront soit en «vacances médicamenteuses» (le patient arrête brusquement ses médicaments puis les reprend, et ceci à plusieurs reprises), soit en «compliance de la blouse blanche» (forme subtile de NC où le patient, après une période de négligence, reprend soudainement ses médicaments juste avant la consultation médicale).

De plus, comme cité plus haut, certaines études, voulant préciser la NC, distinguent les patients compliants, des partiellement compliants, ou non-compliants (4).

LA COMPLIANCE AU FIL DU TEMPS

De nombreuses études ont démontré que la compliance, concernant tous les types de transplantation d'organes, diminuait au fil du temps (4, 5).

Ceci peut paraître surprenant, car on pourrait, au contraire, s'attendre à une moins bonne compliance au début, au vu de toutes les nouvelles contraintes que le patient doit affronter et à ce que, après un certain temps, celui-ci étant habitué à son nouveau style de vie et étant mieux informé, soit davantage compliant.

Au contraire, les études ont prouvé que les patients avaient de plus en plus de difficultés au fil des années à suivre le régime imposé et les instructions médicales.

Il en est de même de la compliance thérapeutique avant et après la visite habituelle chez le médecin.

Ces difficultés croissantes pourraient expliquer la diminution de l'adhésion thérapeutique au fil du temps.

LES DÉTERMINANTS ET FACTEURS DE RISQUE DE LA NON-COMPLIANCE

Les déterminants de la compliance et de la NC qui sont repris dans le tableau I peuvent être classés en différentes catégories : les facteurs démographiques, personnels, familiaux, liés à la maladie et au traitement, liés à la perception de la maladie et du traitement et ceux liés à la relation de soins (1, 2, 4, 5).

Il est important de déterminer ces facteurs afin de développer des stratégies interventionnelles.

Comme c'est le cas pour le traitement d'autres maladies chroniques (hypertension artérielle, diabète...), la compliance médicamenteuse en transplantation dépend du type et du nombre de médicaments, du nombre de prises journalières avec leurs horaires stricts et des effets secondaires engendrés.

Plusieurs études ont démontré qu'il existait une relation évidente entre la fréquence des dosages et le comportement «compliant» ; apparemment, le nombre de médicaments par jour semble moins important que le nombre de prises (1, 2, 4). En résumé, comme pour toute affection chronique nécessitant des médicaments, plus

TABEAU I. FACTEURS ET DÉTERMINANTS DE L'OBSERVANCE

Observance augmentée	Observance diminuée
Démographiques	
• <i>Age avancé</i>	• <i>Enfants et adolescents</i>
Personnels	
• Bonne estime de soi • <i>Autonomie retrouvée (après la dialyse)</i>	• Faible estime de soi • <i>Croyances inappropriées et information insuffisante</i> • Déné (maladie et traitements) • Troubles psycho-comportementaux (<i>dépression</i>) • Faible motivation • <i>Oubli</i>
Familiaux	
• Patient marié • <i>Soutien familial</i> • <i>Expectative positive quant aux résultats du traitement</i>	• <i>Support familial insuffisant</i> • Dysfonctions et conflits
Facteurs liés à la maladie et au traitement	
• <i>Amélioration des symptômes</i> • <i>Perspective d'échapper à la dialyse</i>	• Importance des modifications de style de vie • <i>Effets secondaires des médicaments</i> • <i>Nombre de médicaments et de prises journalières à horaire fixe</i> • <i>Durée du traitement (à vie !)</i> • Mode d'administration des médicaments
Facteurs liés à la relation de soins	
• Fréquence des consultations • Supervision accrue ou monitoring du traitement • <i>Satisfaction avec les soins (relation médicale, soins, accueil)</i> • Continuité (même médecin)	• <i>Disponibilité insuffisante du personnel soignant</i>
Remarque : les items étudiés spécifiquement en transplantation rénale sont indiqués en italique.	

simple sera la prescription médicale, meilleure sera la compliance.

Par ailleurs, il faut souligner plus particulièrement la NC liée aux effets secondaires non négligeables des traitements immunosuppresseurs (notamment la corticothérapie), parfois cosmétiques (pilosité accrue sous ciclosporine, ...), parfois gênants dans la vie courante (tremblement, mauvais goût, ...).

Plusieurs études ont tenté de déterminer les patients à haut risque de NC, avant une transplantation, ainsi que les facteurs déterminants de cette NC (selon la perception des cliniciens). Cet aspect (évaluation de l'observance avant une greffe) pourrait être intéressant en tant que facteur déterminant de la NC post-greffe (9, 10).

Les études nous montrent que les cliniciens se basent sur plusieurs critères afin de déterminer s'ils vont placer un patient sur une liste d'attente d'un greffon (l'enfance-adolescence, la mauvaise compliance pré-greffe, les troubles cognitifs ou démence, les effets gênants des médicaments, les désordres psychiatriques, l'utilisation d'alcool ou de drogues). «Le patient doit en effet être capable de prouver qu'il peut maintenir son greffon en vie».

Collins et al. (9) nous indiquent que les cliniciens croient de plus en plus au fait que le rejet à distance de la greffe surtout, voire la perte du greffon, peuvent bien être le résultat d'une NC.

CONSÉQUENCES CLINIQUES DE LA NON-COMPLIANCE

La NC thérapeutique reste un des grands problèmes de la médecine et demeure un point particulièrement sensible dans le domaine de la transplantation d'organes où la prise d'agents IS au long cours est vitale pour la survie du greffon. Comme déjà rappelé, la NC peut mener à des rejets, à la perte du greffon et, parfois, à la mort du patient. Cependant, beaucoup d'autres facteurs peuvent être à l'origine de ces complications. Il est souvent difficile de déterminer la part de responsabilité d'une potentielle NC (4). Trois principes-clés sont à respecter en transplantation d'organe : prendre ses médicaments anti-rejet à la dose prescrite, les prendre tous les jours à la même heure et, ceci, pour le reste de sa vie. Le patient doit savoir reconnaître les premiers signes de rejet et se rendre à tous les rendez-vous médicaux et subir les analyses sanguines nécessaires.

Les conséquences d'une mauvaise observance thérapeutique sont variables : elles dépendent de la gravité et de l'évolutivité propre de la maladie, de l'efficacité des traitements, du degré de la NC et de son caractère momentané ou prolongé (2).

Dans certaines situations, une compliance aléatoire peut être dépourvue de conséquences notables. Ainsi, une revue de la littérature (2) relate que, dans la maladie épileptique de l'adulte, aucune corrélation statistique n'a été observée entre compliance médicamenteuse et évolution clinique à moyen terme; la même constatation a

été faite en ce qui concerne l'asthme de l'enfant et de l'adolescent.

Au contraire, dans certaines situations, une mauvaise compliance peut avoir des conséquences graves. Dans le cadre de la transplantation, plusieurs études ont démontré une relation évidente entre la NC, le rejet et la perte du greffon (2, 4). En greffe rénale, à l'ère d'une immunosuppression efficace, 3 mois après la transplantation, la NC a causé plus de pertes du greffon que les rejets incontrôlables chez des patients compliants (5).

Une autre étude a montré que parmi les 18 % de patients greffés rénaux non-compliants, 91 % ont présenté un épisode de rejet ou sont décédés (8, 11).

SOLUTIONS ET STRATÉGIES DE PRÉVENTION ET DE PRISE EN CHARGE DE LA NON-COMPLIANCE

Les solutions proposées pour améliorer la NC chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe sont assez comparables à celles décrites dans la population générale (1).

a. Une communication optimale entre le patient et son médecin est essentielle. Les médecins devraient pouvoir, au cours d'une discussion ouverte, évaluer les connaissances du patient à propos de sa maladie et des traitements imposés, et établir un véritable partenariat avec le malade. Les patients doivent être soutenus et non blâmés. Une franche discussion empathique quant aux raisons du comportement non-compliant est à stimuler à chaque consultation (2, 5). Ainsi, des progrès s'imposent tant au niveau de la communication que de la simplification (voir point suivant).

b. Réduire le nombre et la fréquence des médicaments prescrits, développer une stratégie de traitement individuelle et revoir, à chaque fois, l'entière du traitement avec le patient (fournir la liste écrite des médicaments avec l'horaire de prise) (5). Des moyens mnémotechniques, des stratégies spécifiques et de petites «astuces» peuvent être recherchés et adaptés à chaque patient. S'intéresser au quotidien de celui-ci et développer avec la famille des stratégies de rituels solides autour des médicaments peuvent également être utiles (2, 5, 10).

c. L'éducation du patient peut paraître importante à première vue, mais son rôle dans l'amélioration de la compliance n'a pas encore été complètement prouvé. Cependant, on peut imaginer qu'un patient mieux informé se sentira plus impliqué dans les soins proposés (5).

d. Les encouragements prodigués au patient pourraient également avoir des effets bénéfiques sur la compliance; les études concernant ce sujet restent cependant très controversées. Certaines ont cependant prouvé que l'implication de la famille et les encouragements et supports d'autres personnes importantes (pharmacien, kinésithérapeute,...) sont des moyens contribuant à une meilleure compliance; être traité toujours par le même médecin paraît également important aux yeux des patients (5, 10).

e. L'utilisation d'un monitoring électronique de la prise des médicaments pourrait également être un outil d'avenir pour responsabiliser le patient dans la prise de son traitement (4-6).

f. Si le patient perd son greffon suite à la non-observance et retourne en dialyse, il doit, avant d'être de nouveau inscrit sur la liste en attente d'un greffon, avoir clairement compris les effets de la NC sur la perte du greffon et avoir prouvé sa compliance au cours des séances de dialyse. L'équipe de transplantation doit alors déterminer à quel moment le patient est prêt pour une nouvelle transplantation. Il a été démontré que la survie du greffon lors d'une seconde transplantation chez des patients ayant perdu leur premier greffon par NC était équivalente à celle de patients ayant perdu leur premier greffon pour une autre cause. Ceci nous amène à dire que les patients bien sélectionnés pour une deuxième greffe présentent de très bons résultats après la greffe et ne devraient pas être soumis à une pénalisation excessive (4). La décision d'une re-transplantation doit donc être discutée au cas par cas et en équipe multidisciplinaire.

CONCLUSION

La revue de la littérature, dans le domaine de la transplantation d'organe, nous amène aux conclusions suivantes. Le taux de NC est étonnement élevé au vu du danger de perte du greffon, tellement désiré au départ. C'est un fait avéré que la compliance diminue au fil des années après la transplantation. Il faut y penser et stimuler le patient à chaque consultation afin de l'éviter. Vu l'écart progressivement croissant entre deux consultations (le nombre d'années de greffe augmentant), il faut trouver des «relais» dans l'entourage du patient (famille, pharmacien, collègue de bureau...) pour continuer à stimuler l'observance. Selon les études, une relation significative existe entre la NC, la perte du greffon et le décès. Enfin, la compliance apparaît comme le reflet du vécu d'une maladie chronique et il convient de l'évoquer à chaque occasion. Ne pas le faire peut contribuer à une

méconnaissance de nos patients et de ce qu'ils vivent quotidiennement. Engager la discussion sur la compliance permet d'aborder les éventuelles difficultés ou «barrières» exprimées à ce niveau. Nous devons savoir que face à un problème de compliance, il n'existe pas de réponse, ni de solution univoque.

L'aide du médecin traitant, du milieu familial et des autres partenaires de la santé est capitale vu le coût de ce traitement et le peu d'organes disponibles pour tous ceux qui restent en attente de «liberté».

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
2. Alvin P, Rey C, Frappier JY.— Compliance thérapeutique chez l'adolescent malade chronique. *Archives pédiatriques*, 1995, **2**, 874-882.
3. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL.— Compliance in health care. Baltimore, Maryland. The Johns Hopkins University Press, 1979, 145-156.
4. Laederach-Hofmann K, Bunzel B.— Noncompliance in organ transplant recipients : a literature review. *General Hospital Psychiatry*, 2000, **22**, 412-424.
5. Loghman-Adham M.— Medication noncompliance in patients with chronic disease : issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Man Care*, 2003, **9**, 155-171.
6. De Geest S, Vanhaecke J.— Methodological issues in transplant compliance research. *Trans Proc*, 1999, **31**, 81S-83S.
7. Vasquez EV, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R.— Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health-System Pharm*, 2003, **60**, 266-269.
8. Wells H, MSc, MRPharms.— Promoting adherence in renal transplant patients. *Hospital Pharmacist*, 2004, **11**, 69-71.
9. Collins DC, Wicks MN, Hathaway DK.— Health-care professional perceptions of compliance behaviors in the prerenal and postrenal transplant patient. *Trans Proc*, 1999, **31**, 16S-17S.
10. Hathaway DK, Combs C, De Geest S, et al.— Patient compliance in transplantation : a report on the perceptions of transplant clinicians. *Trans Proc*, 1999, **31**, 10S-13S.
11. Schweizer R, Rovelli M, Palmeri D, et al.— Non compliance in organ transplant recipients. *Transplantation*, 1990, **59**, 1263-1270.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique Liège, Belgique.
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be