

SOMMAIRE

Remerciements

Abréviations

1-Introduction

2-Problématique

3-Matériels et Méthodes

- 3.1-Praticiens
- 3.2-Entretiens
- 3.3-Analyse des entretiens

4-Résultats

- 4.1-Les praticiens interrogés
- 4.2-Les entretiens
- 4.3-Les options thérapeutiques concernant la LMC en PC1
 - 4.3.1-La place de l'allogreffe de CSH en première intention
 - 4.3.2-La place de l'imatinib en première intention
 - 4.3.3-L'évaluation du traitement par imatinib
 - 4.3.4-Les traitements utilisés en cas de réponse insuffisante à l'imatinib
- 4.4-Les scores pronostiques
 - 4.4.1-Score de Sokal
 - 4.4.2-Score de Gratwohl
 - 4.4.3-Autres facteurs
- 4.5-Les éléments qui fondent les choix thérapeutiques
 - 4.5.1-Le discours scientifique
 - 4.5.2-Les facteurs subjectifs
 - 4.5.3-L'incertitude, le sentiment d'instabilité
 - 4.5.4-Le poids de la collectivité médico-scientifique
- 4.6-La décision thérapeutique : procédure et formalisation
 - 4.6.1-La procédure décisionnelle
 - 4.6.2-Le type de procédure
 - 4.6.3-La formalisation

5-Discussion

- 5.1-La méthodologie
- 5.2-L'attitude thérapeutique et les scores pronostiques
- 5.3-La dimension éthique
- 5.4-La formalisation

6-Conclusion

Liste des Abréviations :

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

PC : Phase Chronique

PC1 : première phase chronique

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

EBMT : European Bone Marrow Transplant registry

IFN : interféron

GVH : réaction du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host)

GVL : réaction greffon contre leucémie (Graft versus Leukemia)

EFG : Etablissement français des greffes

STI, Glivec et Imatinib désignent indifféremment le même médicament.

1-Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection maligne de la moelle osseuse touchant les cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules prolifèrent sur un mode chronique, aboutissant à un tableau associant le plus souvent une splénomégalie et une hyperleucocytose prédominant sur les polynucléaires neutrophiles avec une myélémie, parfois une hyperplaquettose.

La quasi totalité des cas est associée à la présence d'une translocation caractéristique affectant les chromosomes 9 et 22 (t(9;22)(q34;q11)) dans les cellules leucémiques aboutissant à la fusion du gène BCR sur le chromosome 22 avec le gène ABL sur le chromosome 9. La protéine de fusion BCR-ABL ainsi produite présente une activité tyrosine kinase cytoplasmique constitutive anormale susceptible d'activer certaines voies de transduction de signal et ainsi participer à la leucémogénèse. Le réarrangement BCR-ABL est un marqueur de la maladie, détectable le plus souvent par technique cytogénétique qui met en évidence la t(9;22), mais nécessitant parfois, en l'absence de translocation ou pour la recherche de la maladie résiduelle, des techniques plus sensibles de biologie moléculaire.

L'évolution spontanée de la maladie se fait toujours vers l'accélération de la prolifération leucémique puis, après une médiane de 3 à 5 ans, vers la transformation en leucémie aiguë de traitement très difficile en raison des phénomènes de résistance aux médicaments cytostatiques et d'évolution quasi constamment mortelle.

Différentes méthodes thérapeutiques sont utilisables lors de la phase chronique initiale de cette maladie.

La chimiothérapie conventionnelle, par voie orale, utilisant le busulfan et surtout l'hydroxyurée, permet d'induire une rémission hématologique, c'est-à-dire une normalisation de l'hémogramme et de l'aspect microscopique de la moelle osseuse. Cependant, elle reste incapable de faire totalement disparaître les cellules malades qui restent constamment détectable par cytogénétique ou biologie moléculaire et surtout, elle est sans influence sur l'évolution de la maladie vers la leucémie aiguë³².

Les premiers essais de **greffe de moelle osseuse allogénique** ont eu lieu il y a une quarantaine d'années. Les progrès rapides de ce type de traitement ont permis d'obtenir la guérison de certains patients porteurs de LMC. La greffe allogénique conventionnelle fait appel à un traitement chimiothérapique à très haute dose, éventuellement associée à une irradiation corporelle totale, destinées à éliminer la moelle osseuse du malade receveur et préparer l'implantation de la moelle osseuse du donneur, généralement issu de la fratrie, cette moelle étant administrée par voie intraveineuse. La tolérance de la moelle greffée est possible grâce à un traitement immunomodulateur associant le plus souvent méthotrexate, plus ou moins corticoïdes, en phase initiale et ciclosporine A pendant une durée moyenne de 6 mois. Les limites de ce traitement sont de deux ordres. En premier lieu, l'existence d'un donneur HLA identique dans la fratrie est le préalable indispensable. Cette éventualité est tout à fait inconstante. De plus, la procédure thérapeutique comporte une morbidité et une mortalité importantes (mortalité due au traitement de l'ordre de 30 %). L'utilisation en est donc limitée aux patients de moins de 45 à 55 ans à l'état physiologique compatible. Seuls 15 à 25 % de l'ensemble des patients au diagnostic bénéficient d'une greffe de moelle allogénique alors qu'elle reste, aujourd'hui, le seul traitement reconnu comme potentiellement curatif, avec un

taux de survie à long terme de 50 à 60 % (#80 % en première phase chronique (PC1) avec un taux de rechute < 10 %). Diverses stratégies ont donc été élaborées pour repousser ces limites. La constitution de fichiers de donneurs volontaires de moelle osseuse et l'amélioration des méthodes de typage HLA permettent d'augmenter la probabilité de trouver un donneur HLA compatible et d'augmenter la proportion de patients greffables jusqu'à 30 %. Par ailleurs, l'étude des processus responsables de l'effet thérapeutique de la greffe de moelle allogénique a permis d'identifier un effet immunologique prépondérant greffe contre leucémie (graft-versus-leukemia GVL), alors que le conditionnement myéloablatif chimio-radiothérapique à dose conventionnelle joue un rôle majeur dans la survenue des effets toxiques. Des stratégies destinées à minimiser la toxicité liée au conditionnement tout en préservant le bénéfice de l'effet GVL ont été élaborées sous la forme de greffes à conditionnement atténué. D'autres méthodes innovantes ont pour but de moduler l'effet GVL par la réinjection secondaire de lymphocytes du donneur (Donor Leukocytes Infusion) et ainsi tenter de renforcer l'effet thérapeutique de la greffe lors du suivi de la maladie résiduelle par biologie moléculaire.

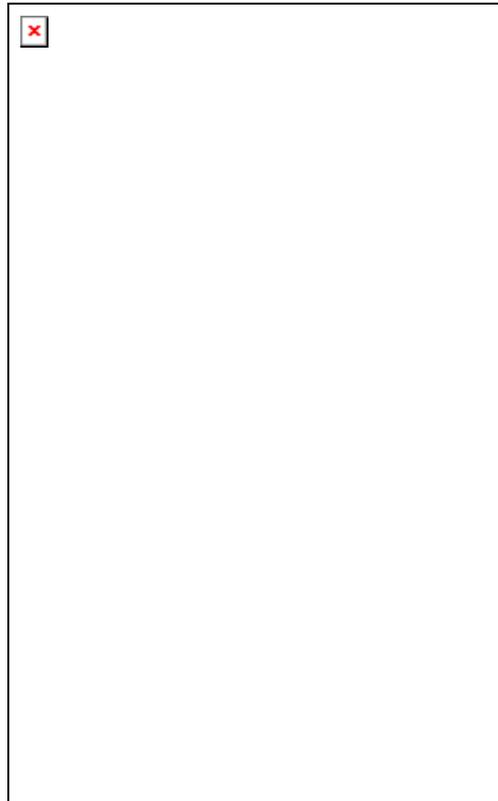
La seule alternative à la greffe de moelle a longtemps été le traitement par **interféron α** (IFN α) administré quotidiennement par voie sous-cutanée (SC). Ses inconvénients sont nombreux. Outre les contraintes liées à son mode d'administration, la tolérance en est médiocre (asthénie, syndrome pseudo grippal, troubles neuropsychiques sont parmi les plus fréquents), le taux de réponse est modeste (# 8 % de rémissions complètes cytogénétiques et 13 % de rémissions cytogénétiques partielles), faisant passer la probabilité de survie à 5 ans de 30 % environ sous busulfan ou hydroxyurée à 55 % sous IFN α , enfin la durée de traitement chez les patients répondeurs reste indéfinie^{21, 27, 17}. L'IFN α a cependant été le seul traitement réellement efficace sur la maladie pour la majorité des patients au diagnostic non éligibles pour la greffe. Ses bénéfices ont été significativement améliorés par l'association à l'aracytine au prix d'effets secondaires supérieurs¹⁷. Ce traitement permet l'obtention de rémission hématologiques voire cytogénétiques de longue durée et pour ces patients répondeurs de retarder la transformation en leucémie aiguë, ce qui explique l'accroissement des taux de survie à long terme. Malgré quelques longues rémissions observées sous IFN α , les guérisons réelles sont anecdotiques.

Plus récemment, **l'imatinib**, molécule inhibant de façon compétitive l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL, empêchant ainsi la prolifération du clone pathologique induite par l'hyperactivité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL a été mise au point. Les premiers essais de phase 1 puis de phase 2 chez des patients en échec thérapeutique sous IFN α ont permis d'entrevoir une utilité de premier plan pour ce médicament dans la LMC. Cette place semble se confirmer à la suite d'une récente étude randomisée comparant ce nouveau traitement (imatinib 400 mg/j per os) au traitement de référence (IFN α 5 millions d'UI/m²/j SC tous les jours associé à aracytine 20 mg/m²/j 10 jours par mois) chez des patients porteurs d'une LMC au diagnostic en PC1²⁶. En terme de réponse au traitement, les différences sont majeures, tant en pourcentage de réponse qu'en délai d'obtention de la réponse



*D'après O'Brien*²⁶

La probabilité de survie sans progression et de survie sans accélération ni acutisation sont également significativement meilleures sous imatinib



*D'après O'Brien*²⁶

Par contre, à 18 mois, il n'est pas noté de différence significative sur la survie globale (97,2 % - 95,1 %). La survenue d'effets secondaire est plus fréquente et les effets secondaires plus sévères pour le groupe recevant le traitement de référence, expliquant le fort taux de « cross over » dans ce groupe. Ces « cross over » (318/553 contre 11/53 dans le groupe imatinib) sont motivés pour 136 patients par les effets secondaires, pour 75 par le visa de commercialisation attribué à l'imatinib par la Food and Drug Administration, les autres par une efficacité insuffisante du traitement de référence. Ces résultats très intéressants permettent d'envisager une place de choix pour ce médicament.

Les traitements actifs sur l'évolution de la maladie hématologique (greffe allogénique, IFN α , imatinib) sont donc très différents dans leur procédure, leur tolérance, leurs effets à long terme.

	<u>Procédure</u>	<u>Toxicité</u>	<u>Perspectives à long terme</u>
<u>Greffe allogénique</u>	Relativement courte (1 an) et très lourde	Morbidité et mortalité importante	Guérison possible notamment en PC1
<u>IFNα</u>	Très longue et assez contraignante (injection quotidienne) SC	Importants effets secondaires, mortalité faible	Faible taux de longues rémissions, pas de guérison
<u>Imatinib</u>	Peu contraignant, durée inconnue	Faible	Taux de rémission très important, rémissions durables, perspectives à très long terme incertaines

Pour éclairer la prise de décision thérapeutique, différents scores pronostiques ont été élaborés.

Sokal et Kantarjian ont mis au point deux indices permettant d'appréhender l'évolution des patients porteurs de LMC traités par chimiothérapie conventionnelle, notamment par busulfan. Ces scores tiennent compte de l'âge, de la taille de la rate, du taux de plaquettes et du taux de blastes sanguin pour l'un, de l'âge, de la taille de la rate, du taux de plaquettes, du taux de blastes sanguins ou médullaires et du taux de basophiles sanguins ou médullaires pour l'autre^{33, 22}. Ces indices fournissent une indication sur le potentiel évolutif spontané de la maladie, ils sont moins performants pour donner un pronostic pour les patients traités par IFN α .

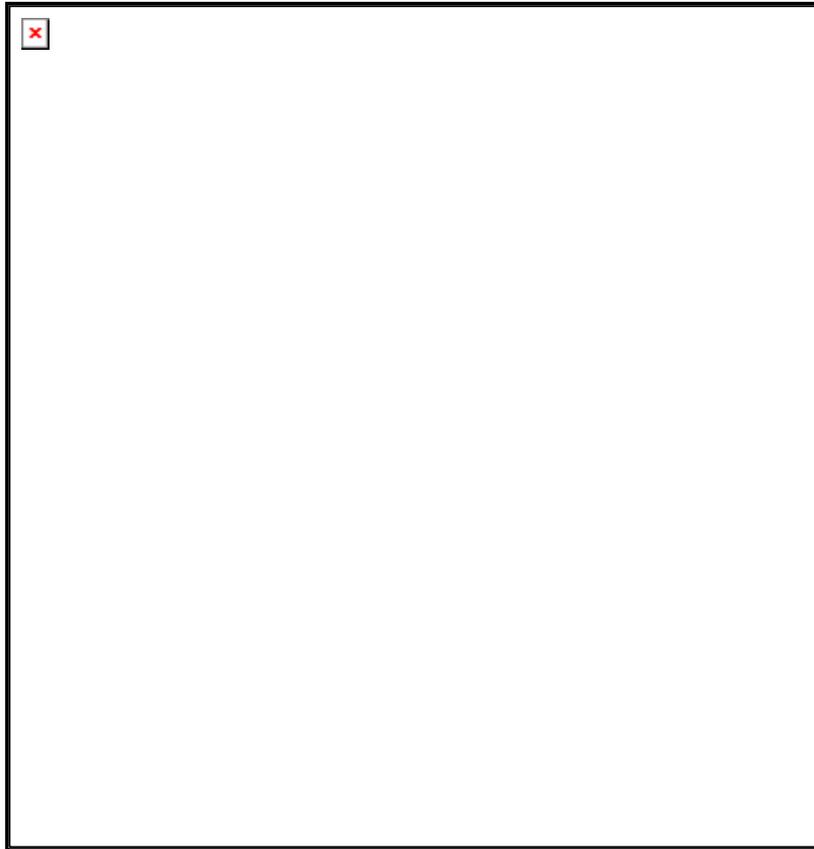
Pour cela, Hasford a publié un nouveau score calculé préalablement à la mise en route du traitement par IFN α . Il permet d'établir 3 groupes à faible risque, à haut risque et à risque intermédiaire¹⁹.

Cependant, le meilleur facteur prédictif de l'évolution à long terme est la mesure du degré de réponse hématologique à 6 mois et de la réponse cytogénétique à 1 an du début du traitement par IFN α ²⁵.

En ce qui concerne les patients candidats à la greffe de moelle allogénique, Gratwohl¹⁵ a établi un score pronostique tenant compte du type de donneur, du stade de la maladie, de l'âge du receveur, du sexe du donneur et du receveur et du délai diagnostic – greffe. Cinq groupes sont ainsi établis dont le pronostic est significativement différent pour la mortalité liée à la greffe, la survie globale et la survie sans récurrence. Ce score n'a pas été validé dans le cadre des nouvelles procédures de greffe à conditionnement atténué.

2-Problématique

Jusqu'à l'entrée de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique de la LMC, l'arbre décisionnel pour le traitement des patients au diagnostic en PC1 était le suivant :



*D'après Sawyers*¹⁷

Dans cette perspective, la greffe était le traitement de première intention au moment du diagnostic pour les patients jeunes en PC1 disposant d'un donneur familial HLA identique. Aujourd'hui, les premiers résultats spectaculaires du traitement par imatinib tendent à remettre en cause cette attitude. L'étude du registre des greffes réalisées en Europe (registre de l'EBMT) montre un net fléchissement du nombre de greffes allogéniques réalisées ces dernières années pour des patients atteints de LMC. Alors que jusqu'alors, il augmentait d'environ 100 greffes par an, il a chuté en 2000 d'environ 150 greffes soit 10 %. Cette baisse est concomitante de l'arrivée de l'imatinib¹⁶.

Les indications respectives des traitements médicamenteux et de la greffe de moelle allogénique se modifient donc et différents arbres décisionnels sont possibles. Il n'apparaît pas de consensus net dans la littérature, notamment en ce qui concerne la place de la greffe en PC1 : y a-t-il encore une place pour la greffe de moelle en première intention dans le traitement de la LMC en PC1 ? Cette question fait débat, aucune étude n'apporte un niveau de preuve suffisant pour répondre à cette question aujourd'hui. Pourtant les professionnels doivent décider et proposer une conduite thérapeutique aux patients qui les consultent. Quelles décisions prennent-ils, qu'est ce qui détermine leur attitude, les outils disponibles sont ils encore pertinents à leurs yeux ? Comment évoquent ils ces questions avec les patients dans

ce contexte où les outils thérapeutiques ont des enjeux radicalement différents à court et à long terme et où il n'y a pas de certitude quant à la bonne attitude ?

L'objet de ce travail sera donc d'aborder ces différents points et plus précisément:

- De connaître l'arbre décisionnel utilisé par les praticiens hématologues français (quelles places respectives pour l'imatinib et la greffe allogénique) et de reconnaître un éventuel consensus à ce sujet.
- De dépister des facteurs déterminant cet arbre décisionnel retenu par les différents praticiens. Quelle est la place respective des éléments de nature scientifique, des éléments de nature subjective, du poids de la collectivité médico-scientifique ?
- D'apprécier la perception qu'ont les praticiens de la validité éventuelle des index pronostiques disponibles, existe-t-il une vision consensuelle sur cette question ?
- D'apprécier les modalités de la discussion et de l'information du patient, son implication dans le processus décisionnel.

3-Matériels et Méthodes

3.1-Praticiens

L'enquête vise à étudier les pratiques en matière de décision thérapeutique pour une pathologie spécifiquement hématologique, la LMC, qui relève d'un exercice spécialisé. Le diagnostic, le traitement et le suivi de ces patients font appel à des techniques complexes et en évolution permanente et rapide. Il était donc indispensable de faire appel à des praticiens ayant une bonne connaissance de la problématique et une grande expérience de ces situations. Les praticiens interrogés sont donc des médecins spécialistes en hématologie ayant une ancienneté d'exercice suffisante (praticiens hospitaliers en exercice, tous anciens chef de clinique).

Différents modes d'exercice de cette spécialité sont possibles. Les praticiens ont donc été choisis dans ces différents profils :

- en province ou en Ile de France,
- en CHU ou en CHG,
- dans un service comportant une unité de greffe ou non,
- comme responsable d'une unité de greffe ou non.

Il n'y a pas eu de tirage au sort des praticiens interrogés, mais un choix au hasard.

3.2-Entretiens

Un premier contact téléphonique a été établi afin de présenter le thème et la problématique du travail, sa méthodologie, solliciter l'accord du praticien et fixer un rendez-vous et le lieu de la rencontre.

Les entretiens ont eu lieu directement et non téléphoniquement. Elles ont été enregistrées sur support audio avec l'accord préalable des participants après les avoir informés du cadre de réalisation de ce travail (DEA d'éthique médicale et biologique. Laboratoire d'Éthique Médicale. CHU-Necker. Prof. C. Hervé) et de la confidentialité et l'« anonymisation » du contenu des entretiens.

La grille d'entretien comportait des questions ouvertes orientant vers les champs à explorer :

- Pouvez-vous vous présenter personnellement et professionnellement ?
- Pouvez-vous me décrire votre service, son équipe, son activité ?
- Quelles sont vos activités cliniques et universitaires ?
- Quel est votre rôle dans la prise en charge des patients porteurs de LMC ?
- Pour les patients porteurs de LMC en PC1, quelle est votre attitude thérapeutique ?
- Comment en êtes-vous venu à retenir cet arbre décisionnel ?
- Les scores pronostiques établis dans le cadre de cette pathologie et de l'allogreffe vous semblent-ils toujours pertinents ?
- Pour chaque patient, comment la décision thérapeutique est-elle prise ?
- Pouvez-vous me décrire la rencontre avec le patient au moment d'évoquer avec lui la décision thérapeutique ?
- Quelle est la teneur de cet entretien concernant les options thérapeutiques ?
- Quel est le rôle du patient dans la décision thérapeutique ?
- Quel support utilisez-vous pour étayer l'information ?

- Comment formalisez vous cette rencontre ?

Les questions n'ont pas toujours été posées dans l'ordre ci-dessus, mais au fil de l'entretien selon l'évolution de la discussion.

Il n'a pas été fixé de limite à la durée des entretiens en dehors des impératifs professionnels des praticiens interrogés.

3.4-Analyse des entretiens

Les entretiens ont été transcrits intégralement puis étudiés par analyse de contenu.

Une première lecture a permis d'identifier et de classer les éléments du contenu selon les thèmes à explorer et les orientations dans les réponses marquées par la redondance des mêmes notions au fil des entretiens.

Les synthèses des fiches par thème ont servi de matrice pour la présentation des résultats.

4-Résultats

4.1-Les praticiens interrogés

Seize praticiens ont été contactés, tous ont donné leur accord pour l'entretien et l'enregistrement des conversations. Un entretien n'a pu avoir lieu pour des raisons logistiques.

Ce groupe comprenait 3 femmes et 12 hommes.

La moyenne d'âge est de 52,7 ans (40-61).

Six exercent en Ile de France et neuf en province.

Ils exercent dans 13 services différents, dans 12 établissements différents.

Treize exercent dans un service comprenant un secteur d'allogreffe de moelle, 10 pratiquent l'allogreffe de moelle et 9 sont responsables du secteur d'allogreffe de leur service.

Quatre ont participé en octobre 2003 à La Rochelle à une réunion de travail destinée à élaborer des recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique².

4.2-Les entretiens

Ils ont eu lieu entre décembre 2003 et juin 2004.

Tous ont été réalisés par l'auteur du mémoire.

Douze ont eu lieu dans le service de la personne interviewée, 2 lors d'un déplacement parisien de praticiens de province, 1 lors d'un congrès.

Toutes les personnes interrogées ont exprimé leur intérêt pour la thématique abordée.

Les entretiens se sont arrêtés lorsque les interlocuteurs (interviewer et interviewé) ont constaté avoir exploré l'ensemble du sujet.

4.3-Les options thérapeutiques concernant la LMC en PCI

4.3.1-La place de l'allogreffe de CSH en première intention

Cette question divise les praticiens en deux groupes principaux.

Pour 7 des 15 praticiens interrogés, l'allogreffe de CSH n'a plus aucune place en première intention. Cette position est assez fermement et indiscutablement établie comme l'atteste ces propos :

« Je me refuserais maintenant complètement à greffer un patient »

« Il est évident que la question de la thérapie cellulaire allogénique ne se pose plus en première intention »

Pour les autres, la greffe garde une indication en première intention chez une petite fraction de patients sélectionnés sur des critères d'âge, de score de Sokal et de donneur dit de bonne qualité (géno-identique, conditions de sexe et grossesses antérieures). Tous les praticiens de ce groupe pensent qu'il est licite de proposer la greffe chez les patients jeunes. Cependant, l'âge limite n'est pas identique pour tous et la notion de sujet jeune est variable dans le temps, comme le signale un des praticiens interrogés :

« ... il y a deux ans, jeune c'était moins de 50 ans et on est arrivé à la conclusion que jeune c'était moins de 20 ans, c'est une régression importante d'un certain point de vue, mais c'est comme ça. »

L'âge limite en deçà duquel la greffe est un traitement de première intention varie de 20 ans à 40 ans. Six praticiens préconisent une greffe pour les patients de moins de 20 ans, 1 jusqu'à 30 ans et 1 praticien pense la greffe raisonnable jusqu'à 40 ans.

Pour 6 praticiens, les scores de Sokal et Gratwohl peuvent moduler l'âge limite en deçà duquel le patient peut bénéficier d'une allogreffe en première intention. Les sujets de plus de 20 ans avec un score de Sokal élevé et un score de Gratwohl favorable étant ceux pour lesquels cette option mérite d'être discutée.

4.3.2-La place de l'imatinib en première intention

Tous les praticiens (7) pour lesquels la greffe n'a pas sa place dans l'arsenal thérapeutique de première intention proposent au patient un traitement par imatinib.

Pour les autres (8), l'imatinib est le traitement des patients non candidats à l'allogreffe de CSH, sans exception.

Un praticien évoque l'utilisation possible de l'imatinib en attendant la réalisation d'une greffe programmée en première intention de façon à maintenir la maladie en PC chez des patients à haut risque.

4.3.3-L'évaluation du traitement par imatinib

Les 15 praticiens font de l'évaluation précoce du traitement par imatinib un élément pronostique majeur pour conditionner la suite du traitement. Les convictions sont fortes à ce sujet :

« Personnellement, je pense qu'au bout de 4-6 mois, si on n'a pas de réponse ce n'est pas la peine de s'acharner »

« Moi, je suis quand même très réponse précoce dans toute alternative thérapeutique »

Les critères d'évaluation sont :

- La réponse hématologique à 3 mois pour 4 praticiens. L'absence de réponse hématologique à 3 mois est reconnue comme un facteur prédictif de résistance à l'imatinib.
- La réponse cytogénétique à 12 mois pour 14 praticiens. L'absence de réponse cytogénétique complète à 12 mois doit faire rediscuter le projet thérapeutique du patient.
- Un praticien évoque la valeur prédictive du caryotype à 3 mois, un autre à 6 mois, une réponse nulle ou mineure annonçant une probable non rémission à 12 mois.
- La réponse moléculaire par détection quantitative du transcrit bcr-abl permet ensuite le suivi à plus long terme des patients en réponse cytogénétique complète. Cette surveillance vise à détecter précocement les réévolutions de façon à rectifier éventuellement le traitement. L'ensemble des praticiens est en accord sur ce point. L'un d'eux précise qu'une remontée de 2 log de la quantité de transcrit à deux examens successifs espacés de trois mois doit faire modifier le traitement. Les autres n'ont pas apporté de précision à ce sujet.

4.3.4-Les traitements utilisés en cas de réponse insuffisante à l'imatinib

Treize praticiens pensent que la recherche d'un donneur en vue d'une greffe de CSH est la stratégie la plus adaptée lorsque la réponse à l'imatinib n'est pas satisfaisante. Ils fondent leur

décision sur une réponse cytogénétique incomplète après 12 mois de traitement. Un praticien pense que l'absence de réponse cytogénétique majeure à 6 mois (moins de 15% de cellules Phi+ résiduelles dans la moelle) doit faire envisager la greffe :

« Quand on regarde une courbe de survie sans réponse à 6 mois et en réponse à 18 mois, elle se rapproche beaucoup de la courbe de survie des malades non répondeurs. C'est catastrophique. »

Trois praticiens envisagent, avant de proposer la greffe, de tenter d'autres stratégies en majorant la posologie de l'imatinib et/ou en y associant d'autres médicaments, alors que les autres expriment le souci de « ne pas rater le moment de la greffe ».

Pour un praticien, la greffe est le traitement de dernier recours après avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques.

En ce qui concerne la greffe de CSH à conditionnement non myélo ablatif, 5 l'évoquent comme une option possible pour les patients ne pouvant recevoir un conditionnement myélo ablatif en raison de leur âge ou de pathologies associées. Deux manifestent quelques réticences vis-à-vis de ce traitement en raison de l'incidence des effets secondaires et notamment de la réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH).

4.4- Les scores pronostiques, leur perception et leur utilisation par les praticiens interrogés

4.4.1-En ce qui concerne le score de Sokal, 6 praticiens évoquent le fait qu'il a été mis au point dans le cadre du traitement par Hydréa, sa validité n'est pas confirmée pour les patients traités par imatinib. Ils ne l'intègrent donc pas dans les éléments conditionnant leur décision thérapeutique.

« On n'a jamais trop cru au Sokal et au Gratwohl »

« Sokal et tout ça, c'est encore à l'étude et on ne peut pas encore se baser là-dessus ».

Cependant, 8 pensent que le score de Sokal garde sa pertinence dans le cadre d'un traitement par imatinib, notamment comme élément prédictif de la réponse au traitement :

« On a l'impression que ceux qui ont un Sokal bas ont plus de chances de réussite parce qu'ils répondent mieux à tout, sauf peut être à l'allogreffe où les critères de Sokal ne sont pas très pertinents »

« Des malades qui arrivent avec des signes de mauvais pronostic, qui ont une basophilie, qui ont quelques blastes circulants, qui ont un Sokal qui n'est pas bon, et ceux là, on sait que la probabilité pour que le Glivec marche est faible »

« Le score de Sokal a été évalué dans le protocole IRIS et la progression-free survival est, à 36 mois, très liée au score de Sokal. De la même façon, la probabilité de rémission cytogénétique complète à 12 mois est fonction du score de Sokal »

Parmi ces praticiens qui accordent une valeur pronostique à ce score, les convictions sont très variables allant de la présomption, « on a l'impression... », au discours basé sur des preuves « ...a été évalué dans le protocole IRIS », alors que ceux qui ont l'opinion inverse allèguent plutôt une absence de preuve, et pour certains disent ne pas avoir étudié la bibliographie à ce sujet. Par ailleurs, certains font référence à une certaine intuition « on n'a jamais trop cru... ».

4.4.2-Le score de Gratwohl ou score de l'EBMT évalue le pronostic de la greffe de CSH allogénique.

Un des praticiens évoque sa pertinence en tant que tel :

« Les espagnols ont montré qu'un score de 0-1 de l'EBMT a une survie qui était de l'ordre de 70-80% avant 1998-1999 et après il est passé à 90-95% »

La plupart y font référence à travers les différents facteurs pronostiques qui le composent.

Les deux facteurs les plus couramment évoqués sont l'âge du patient comme le débat relaté précédemment le montre et le délai diagnostic-greffe. Le jeune âge est unanimement reconnu comme un facteur de moindre morbidité et mortalité de la greffe. En ce qui concerne le délai diagnostic-greffe, le débat est plus controversé. Sept praticiens en font toujours un élément pertinent et mettent en lien la nécessité d'une évaluation précoce de la réponse à l'imatinib et l'importance de ne pas greffer trop tardivement lorsque ce traitement est indiqué. Le terme de 12 mois rassemble ces praticiens.

« Ce critère de mauvais pronostic qu'est un long intervalle entre le diagnostic et la greffe ... »

« Le problème qui se pose, c'est de repérer rapidement les échecs... et à ce moment, là dans les 12 mois de la prise en charge de la maladie, être capable de dire « l'attitude que j'ai choisie n'est pas la bonne et je dois envisager une thérapie plus radicale pour le malade ». »

« Je ne vois pas pourquoi, dans cette pathologie, le Glivec changerait la donne de l'évolution alors qu'on a toujours montré que greffer dans la première année était un avantage très clair. »

Pour les autres, le délai diagnostic-greffe n'a jamais été ou n'est plus pertinent depuis l'avènement de l'imatinib. Ceux qui n'y ont « jamais cru » mettant en doute la pertinence scientifique de ce facteur :

« On a eu la même histoire avec l'interféron, avec beaucoup de papiers qui disaient que c'était délétère et une étude conduite par nos amis lillois qui montrait que ce n'était pas délétère. »

Plusieurs praticiens attendent la mise à l'épreuve de ce facteur pronostique dans le cadre des nouvelles stratégies thérapeutiques :

« Est-ce que réellement on peut calquer ça sur Glivec, je suis pas tellement convaincu. »

« Ça a été controversé pour l'interféron pour des raisons d'ailleurs pas claires, mais pour le Glivec, pour l'instant, il n'y a aucun papier qui dise ça. »

4.4.3-Autres facteurs pronostiques

Six praticiens évoquent l'intérêt d'identifier précocement les patients porteurs de mutations du gène bcr-abl responsables de résistance au traitement. Les autres n'ont pas abordé ce point.

Deux praticiens évoquent l'émergence possible de nouveaux éléments pronostiques :

« On va peut être avoir des facteurs pronostiques complètement différents »

« C'est l'analyse transcriptomique qui sera importante »

Ces praticiens doutent que les facteurs utilisés jusque là restent pertinents à l'avenir sans pour autant avancer d'argumentation scientifique. Le discours est là plutôt de type intuitif.

4.5-Les éléments qui fondent les choix thérapeutiques des praticiens

L'analyse du discours des praticiens permet de relever différents registres dans l'argumentation : le registre scientifique, les éléments marquant l'incertitude, le doute, l'instabilité des connaissances, des facteurs subjectifs, des influences de la communauté médicoscientifique.

4.5.1-Le discours scientifique :

Les différents entretiens contiennent de nombreuses évocations des données publiées concernant la pathologie, les options thérapeutiques discutées.

- Les risques évolutifs de la maladie : l'interféron a été le premier médicament à influencer le cours naturel de la maladie vers la transformation en leucémie aiguë. L'apport de l'imatinib dans ce domaine est clairement mentionné par les praticiens rencontrés :

« Le risque de transformation sous glivec, lorsqu'il est efficace, est infime ; je pense qu'au bout d'un an, il doit être infime ou proche de zéro ».

Le mécanisme d'action de l'imatinib, ciblé sur l'anomalie moléculaire bcr-abl en cause dans cette maladie est également un argument fréquemment mentionné, notamment comme l'exemple d'une thérapeutique moderne, à haut rapport *effet bénéfique/effet délétère* :

« C'est quand même le premier médicament qui intellectuellement agit là où il doit agir »

« Nous avons à notre disposition une molécule innovante et intéressante comme le glivec »

« Il y a une capacité importante à cette thérapie ciblée sur une réponse, non pas seulement hématologique et cytogénétique, mais également moléculaire »

« L'interféron, on ne sait toujours pas comment ça marche tandis que là, on sait bien comment ça marche »

« Dans la mesure où manifestement ce qui est mutagène, c'est l'activité kinase, qui induit les mutations secondaires..., finalement je crois qu'il faut la neutraliser et ne pas se contenter de dire « c'est vachement bien, on est à 10⁻⁴ » »

Ce niveau de connaissance du mécanisme d'action de la molécule sur la cellule cible malade et la précision d'action contrastant avec la « grossièreté » de l'action des médicaments cytostatiques fait écho à l'intérêt des praticiens pour l'hématologie en tant que discipline aux confins du clinique et du biologique :

« Je me suis très vite intéressé à l'hématologie en fait, du fait du caractère mixte de cette discipline, parce que je me suis rendu très vite compte que la décision médicale en hématologie impliquait des notions médicales pures mais aussi des notions biologiques, et je trouvais que c'était assez bien de conjuguer sans arrêt avec ces doubles

compétences medicobiologiques ; c'est ça qui m'a motivé pour l'hématologie en sachant que dans un deuxième temps, une discipline qui m'a plu, c'est l'immunologie. Je trouvais que les hématologues n'étaient pas assez parfois immunologues et dans un second temps, j'ai travaillé sur la discipline d'immunologie pour essayer d'en faire une discipline hémato-immuno. Donc, ce qui m'intéresse, c'est comment se comporte un lymphocyte devant une tumeur, et est-ce qu'on peut dompter un lymphocyte ? »
« C'est le côté clinique et biologique, c'est-à-dire de pouvoir mener de front des choses cliniques et des choses de recherche plus biologique »

L'arrivée de ce premier médicament « ciblé » fait naître une attente des praticiens pour de nouveaux médicaments de ce type :

« Il y aura d'autres médicaments ciblés qui seront apparus, certains existent déjà et commencent à être testés, qui apparaissent efficaces tout au moins in vitro, sur certaines lignées résistantes au glivec »

« On aura peut-être la possibilité d'utiliser dans les trois ou quatre ans qui vont venir les molécules innovantes qu'on est en train de tester et qui seront peut-être encore plus efficaces que le glivec, aussi bien supportées, et qui régleront peut-être définitivement le problème de cette maladie »

« Le STI, c'est le début d'une trithérapie de la LMC et...les malades, ils vont vivre avec un signal résiduel suffisamment faible pour avoir une vie normale »

• L'efficacité de l'imatinib et le suivi moléculaire de ce traitement : l'importante proportion de patients mis en rémission cytogénétique par ce médicament, comme le rapporte l'étude IRIS, les longues rémissions et la possibilité d'un suivi quantitatif de la proportion de cellules bcr-abl+ par technique de biologie moléculaire, sont, pour les praticiens interrogés, un élément déterminant dans les nouvelles stratégies thérapeutiques. La probabilité de réponse et la qualité de ces réponses sont sans rapport avec les autres médicaments utilisés jusqu'alors dans cette maladie. La référence en ce domaine est l'étude IRIS, confortée par les expériences des cliniciens interrogés :

« Je constate qu'il y a des patients dont la biologie moléculaire se négative complètement »

« Concernant le glivec, nous avons dans nos centres, une proportion non négligeable de patients qui ont une rémission cytogénétique d'excellente qualité, qui sont en rémission depuis plus de deux ans »

L'importance de cette réponse avec, de façon fréquente pour la première fois dans l'histoire de cette maladie, des réponses moléculaires majeures, amène à poser la question de la nature de cette maladie jusqu'alors non guérissable sans greffe (le nombre de patients en rémission persistante après arrêt prolongé de l'interféron est infime). Un praticien pense que ce médicament peut faire de cette hémopathie une maladie réellement chronique potentiellement débarrassée de la perspective de la transformation aiguë.

Au-delà, j'ai été amené à aborder la question de la guérison éventuelle de cette maladie par l'imatinib. La réponse des praticiens relève de leur conviction intime, en l'absence de preuve clinique et scientifique de cette possibilité de guérison. J'évoquerai ultérieurement ce qui est du domaine de cette conviction dans le chapitre sur les facteurs subjectifs.

Cependant, il existe un discours scientifique autour de cette question de la guérison :

« La question c'est : y a-t-il encore des cellules résiduelles ? Alors, c'est une question qui est très moderne que vous posez là. La question – y a-t-il des cellules résiduelles ?- c'est poser évidemment la question de la guérison. Persiste-t-il des cellules susceptibles de redonner la maladie ? »

« Si guérison veut dire survie identique à une population témoin de même nature, je pense qu'effectivement on peut envisager une guérison, peut-être en améliorant le taux de réponses avec d'autres médicaments »

« Est-ce qu'un malade peut guérir totalement sous glivec, au sens de guérison égale absence totale de cellules tumorales, je crois qu'on n'en est pas là »

Lorsque la discussion sur la guérison se place sur le terrain scientifique de l'absence de maladie détectable, les praticiens pensent que l'on ne peut pas l'évoquer à l'heure actuelle pour les patients traités par imatinib. A l'inverse, nous évoquerons plus loin un discours plus subjectif à ce sujet.

Les risques liés à l'imatinib, tant en ce qui concerne sa toxicité potentielle que les risques éventuels d'un traitement prolongé sur le comportement de la maladie, ou sur la réussite ou l'échec d'une allogreffe secondaire, sont à peine évoqués, de façon marginale, en raison du peu de publications sur le sujet. De ce fait, ces questions ne semblent pas d'actualité pour les praticiens et ne font pas partie des éléments déterminants aujourd'hui pour les orientations thérapeutiques :

« Je suis incertain quant à l'impact que peut avoir l'inhibition de l'activité tyrosine kinase au long cours, parce que cette activité est un peu ubiquitaire et est-ce que l'on bloque exclusivement celle qui se trouve dans les cellules leucémiques, est-ce que l'on ne bloque pas les autres cellules ? Qu'est-ce qui peut se passer à long terme ? Oui, j'ai une incertitude quant à une éventuelle toxicité à long terme de l'administration de ce type de médicament. Encore une fois, pour l'instant on ne peut pas parler de long terme puisque le recul est insuffisant ; mais ça ne semble pas donner de problème particulier, mais bon, je serai très attentif effectivement à regarder ce que ça va donner »

Ces faibles inquiétudes concernant les risques liés au traitement par l'imatinib contrastent de façon marquante avec l'importance du discours évoquant la toxicité de l'allogreffe. Ce discours est riche de contenu scientifique et surtout d'éléments subjectifs relatant le rapport de chaque praticien à la toxicité de l'allogreffe, ce que nous évoquerons plus loin.

- Les risques de l'allogreffe, la morbidité et la mortalité.

Il n'y a pas de divergence à ce sujet.

« Quoi que l'on puisse faire, et même si on est très fort, on tue irrémédiablement, c'est le cas de le dire, au minimum 20% des patients à qui on fait une allogreffe de moelle...enfin moins de 20 ans probablement moins de 20% mais au-delà de 20 ans, c'est globalement pas très compliqué : de 20 à 30 ans c'est 30%, de 30 à 40 ans c'est 40% et au-delà de 40 ans, c'est plus de 40% »

« ... l'allogreffe était une thérapeutique qui tuait un tiers des patients dans la première année »

« Tout ce qu'on a gagné sur la TRM, la GVH, la toxicité, ..., à chaque fois qu'on a gagné des choses de ce côté, on a perdu en rechute parce qu'en fait il y a un aspect GVL dans la greffe qui est important »

Un praticien greffeur mentionne que ces risques prenaient moins d'importance quand il n'y avait pas d'alternative et que le choix était limité à allogreffe ou interféron. L'imatinib apparaît donc comme un nouveau départ dans le traitement de cette maladie.

- Les résultats à long terme de l'allogreffe

Ce traitement reste reconnu par la plupart des thérapeutes comme le seul susceptible de guérir cette maladie. Avec l'arrivée de l'imatinib, cette notion est remise en question. Un regard différent est porté sur la notion de guérison comme nous le rapporterons ultérieurement. Un certain nombre de médecins interrogés précisent que 30 à 40% des patients allogreffés rechutent, et que, à long terme, l'allogreffe ne guérit que 50% des patients. A l'ère de l'IFN- α , le bénéfice d'une allogreffe n'apparaissait qu'au bout de 5 ans, moment où les deux courbes de survie (celle des patients allogreffés et celle des patients traités par IFN α) se croisaient.

L'ensemble de cette argumentation que j'appelle scientifique, basée sur les données statistiques concernant la maladie et les différentes options thérapeutiques, ou sur des connaissances biologiques fondamentales sur la LMC ou l'imatinib, est clairement affiché et revendiqué par les praticiens :

« Ma préférence est quand même dépendante d'une analyse scientifique préalable »

« Pas du tout en fonction des convictions personnelles...mais en fonction des données objectives de la littérature »

« Je n'ai pas d'attitude personnelle, l'attitude est basée sur les données de la bibliographie, les recommandations des sociétés savantes... »

Cependant, le discours scientifique est étroitement associé à un commentaire faisant appel à des représentations très personnelles que nous allons relater dans le chapitre suivant.

4.5.2-Les facteurs subjectifs :

Il s'agit là assurément de la partie la plus riche dans l'analyse des entretiens. Les éléments prédominants dans ce discours concernent principalement la mortalité de la greffe, les représentations de l'imatinib et des futurs traitements attendus, les interrogations sur la notion de guérison.

- La morbidité et la mortalité liées à la greffe suscitent les commentaires les plus éloquents. A l'évidence, ces effets indésirables de la greffe pèsent moralement sur les épaules des praticiens greffeurs qui en ressentent tous une particulière responsabilité, et même au-delà. Pour certains, il s'agit d'une grande culpabilité, particulièrement bien mise en évidence par le récit des situations personnelles vécues douloureusement :

« La greffe, ça tue quand même hein ? Ca tue, et puis ça tue quoi, définitif ! Pas de façon forcément agréable, hein ! Parce que....on a greffé des patients parce que, à

l'époque, il n'y avait pas de glivec, et qui sont morts alors qu'ils étaient en parfaite santé »

« Je suis tellement marqué par ces histoires d'allogreffe, ça me fait penser à la bombe atomique »

« L'horreur de la TBI, ...dans quel état on met les gens...c'est pas possible que mes maîtres m'aient appris à faire ce traitement-là quoi »

« Je pense qu'à chaque fois qu'un hématologue clinicien envoie un malade à l'allogreffe et que ça se passe mal, je pense qu'il se sent très mal parce qu'il doit de sentir responsable et on a tendance à se rappeler plus ces malades qui ont mal évolué que les autres qui vont bien »

« On franchit un pas énorme dans l'agression, imaginez ce qu'est l'agression d'une allogreffe faite dans les trois mois du diagnostic ! »

Ce ressenti douloureux pour le praticien qui vit littéralement cette agression se traduit donc dans la décision comme le montrent ces commentaires :

« On ne se sent plus le droit de proposer une greffe qui compte quand même 25% de mortalité dans les 3 à 4 ans »

« Je ne voulais plus faire ce métier tellement c'était douloureux. Donc, il est évident que tout cela joue énormément dans les choix stratégiques ultérieurs. Si je n'avais pas eu cette expérience-là, peut-être serais-je aujourd'hui un farouche partisan des allogreffes jusqu'à 30 ans. Actuellement, je n'ai pas le pouvoir objectif, du fait de la littérature, de faire pencher la balance du côté de l'allogreffe et je n'ai pas la volonté psychologique de le faire »

• Les représentations de l'imatinib et des futurs traitements attendus : contrastant avec les commentaires sur l'allogreffe, l'imatinib apparaît comme un traitement peu toxique :

« Le glivec en soi ne tue pas les malades »

« Le malade prend ses 400 mg le matin, il va bosser toute la journée, il revient le soir, il n'est pas exténué et en plus il a une bonne réponse moléculaire »

La faible toxicité et l'efficacité rapide et spectaculaire de l'imatinib sont à l'origine de commentaires particuliers de la part de certains médecins interrogés, soulignant une relation singulière à ce médicament :

« Glivec est un médicament assez magique »

« Il faut bien croire à quelque chose (à propos de ce médicament) »

« STI, ça veut dire Stop Transplant Immediately, d'accord ! »

« On était tellement subjugué par cette molécule ! »

« La plupart des investigateurs croient maintenant au glivec »

Nous avons déjà évoqué précédemment les attentes que fait naître l'imatinib : attente de nouvelles molécules ciblées, pari sur la possibilité d'une sorte de trithérapie de la LMC.

• Un nouveau regard sur la question de la guérison : avant que l'imatinib soit disponible, la prise en charge de la LMC reposait sur des traitements palliatifs ou sur l'allogreffe. Le but des traitements dits palliatifs n'était pas d'obtenir la disparition ou la guérison de la maladie, mais de retarder au maximum l'apparition de la transformation aiguë finale. L'allogreffe était alors la seule thérapeutique capable d'amorcer la guérison : cette guérison répondait à des critères

classiques, c'est-à-dire la disparition définitives des signes cliniques et biologiques de la maladie. Cette guérison était la seule façon d'assurer au patient une espérance de vie longue, proche de la normale, même si probablement les conséquences de l'allogreffe amputaient cette espérance de vie. Pour les praticiens, l'allogreffe reste assurément le traitement pouvant assurer la guérison, le seul qui puisse le faire pour certains :

« Guérir, ça veut dire une vraie guérison pour un malade sur deux, qui sera vraiment guéri et qui ira vraiment bien, qui aura zéro symptôme, zéro traitement. Si on était sûr de guérir un malade sur deux avec le glivec, on serait très content...mais on n'en est pas là du tout, quel que soit le côté intéressant du traitement. »

Pour d'autres, il existe un doute :

« Certaines personnes disent que c'est la seule stratégie qui guérit »

Pour un certain nombre de praticiens (5), les enjeux en terme de guérison sont radicalement différents. Ils pensent que l'imatinib, seul ou en association avec d'autres molécules, va permettre aussi la guérison de cette maladie :

*« Ils seraient peut-être guéris sous glivec »
« Avec le glivec effectivement, on peut se poser la question »
« Arriver maintenant à un dogme où on peut presque se dire que peut-être on peut presque guérir une LMC sans allogreffe »*

Il existe dans ces propos une forme de pressentiment sans qu'aucun élément scientifique ne puisse aujourd'hui l'étayer. Dans ce contexte, l'impératif de guérison, voire même la définition de la guérison sont revisités :

*« Une impression que la maladie est plus complexe qu'on ne le pensait...et c'est très, très passionnant. Ça va jusqu'à la philosophie biologique quasiment. Qu'appelle-t-on guérison ? »
« Si guérison veut dire survie identique à celle d'une population témoin de même nature, etc....je pense qu'effectivement on peut envisager une guérison »*

La guérison semble donc voisiner conceptuellement avec la survie prolongée, avec une maladie chronique :

*« Je reste probablement persuadé que c'est un traitement qui va donner des survies très longues, qui va réellement transformer la leucémie myéloïde en une leucémie myéloïde chronique »
« Il va y avoir de ce côté une alternative lourde, mais l'objectif, c'est vivre sans (la maladie), de l'autre côté une alternative légère mais l'objectif, c'est vivre avec »*

4.5.3-L'incertitude, le sentiment d'instabilité :

Tous les praticiens interrogés expriment ce sentiment, quelle que soit la stratégie thérapeutique qu'ils adoptent. Ils pensent vivre actuellement une période de transition, les études mettant en évidence des données indiscutables sont encore insuffisantes :

*« Clairement, actuellement, on a une phase transitoire qui va durer 2-3 ans »
« C'est selon les recommandations que les séances de consensus essaient de mettre en place, en sachant qu'elles varient régulièrement au fil du temps »*

Certains s'interrogent sur les changements de recommandations, sur les excès rendus possibles par la mise en œuvre de stratégies collectives :

« Après, il y a eu ce fameux glivec, c'est vrai qu'il y a eu un tournant impressionnant et je crois qu'une fois de plus en France, il y a eu cette espèce de tout ou rien ; c'est un peu ce qui se passe, c'est comme la greffe, c'était un peu tout ou rien. Bon ! En sachant qu'on s'est posé un tas de questions. Néanmoins on s'est tourné complètement. Et je pense qu'il y a un manque de réflexion posée... »

*« Une attitude comme ça, très tranchée, je crois qu'il faut terriblement s'en méfier »
« Je pense qu'il va y avoir un effet de balancier...Je crois qu'il est très difficile actuellement de faire une guide-line, je crois qu'il faut encore un an ou deux d'analyse de la littérature pour voir l'impact du glivec de façon claire »*

4.5.4 Le poids de la collectivité médicocientifique :

Dans cette période marquée par les incertitudes et le caractère transitoire des recommandations, nous tenterons de définir les algorithmes actuels du traitement de la LMC. Une certaine tension se dégage des témoignages recueillis, lorsqu'il s'agit d'aborder les choix thérapeutiques qui peuvent être différents d'un praticien ou d'une équipe à l'autre :

*« Je constate qu'il y a des greffeurs acharnés, sinon fanatiques »
« Certains considèrent, notamment les allogreffeurs, qu'il faut allogreffer des sujets très jeunes : ça c'est certain, j'en connais, mais je pense que le positionnement du glivec en première ligne est quand même unanimement reconnu »*

« Il faut se méfier de la position un peu passionnée et passionnelle que beaucoup de gens ont pris vis-à-vis de ce geste (la greffe) »

« Il y a le vécu un peu sombre de ceux qui ne pratiquent pas l'allogreffe...Il y a toujours eu pour la LMC en première phase chronique une espèce de passion autour de cette question, et voire d'agressivité...Se faire accuser de tuer les patients, j'avais quand même trouvé que c'était extrêmement violent, comme si on jouait avec la vie des gens...Il y en a qui restent un peu en dehors, qui affichent des certitudes, qui ne cherchent pas tellement à les confronter avec les autres »

« Il y a des personnes qui sont de farouches opposants à l'allogreffe, en raison de la toxicité et de la mortalité ; qui ne tolèrent pas le risque lié à l'allogreffe, et de ce fait, la bascule penche vers le glivec, sur des critères liés à une ou deux expériences douloureuses...Je trouve que beaucoup de gens ont des certitudes...Il y a des gens qui ont des intérêts à faire des greffes en nombre, ou à ne pas en faire parce que leur service ne fait pas les greffes, et ça intervient dans la décision »

« On était plus pondéré que certaines personnes qui ont tout de suite versé sur l'imatinib, ça a été spectaculaire »

« Nous, on a fini par céder...peut-être que le mot consensus est un peu fort »

4.6-La décision thérapeutique et le patient : procédure, formalisation

4.6.1-La procédure décisionnelle :

La première partie des résultats relate les différentes options thérapeutiques disponibles et les orientations, les préférences des praticiens en ce domaine.

Pour un certain nombre (7), il n'y a pas d'alternative réelle puisque, selon leurs convictions, l'allogreffe n'a plus sa place en première ligne en première phase chronique de LMC. L'alternative thérapeutique est limitée et, pour l'ensemble de ces praticiens, la question posée alors est celle de l'inclusion dans le protocole SPIRIT, étude randomisée multicentrique comparant glivec 400mg/ glivec 600mg/ glivec + Interféron/ glivec + Ara-C. Pour l'ensemble de ces sept praticiens, l'objectif est d'inclure le maximum de patients : 2 fois sur 7, le praticien déclare que le dossier du patient est présenté en réunion de service pour prise d'une décision collégiale ; 4 fois sur 7, la décision est prise par le praticien interrogé ; 1 fois sur 7, le praticien interrogé n'est pas directement impliqué dans la prise en charge de patients porteurs de LMC en première ligne, il n'intervient pas à ce stade de la décision..

L'alternative sur le plan thérapeutique peut donc se présenter en deuxième ligne lorsque la réponse au traitement initial n'est pas satisfaisante. Parmi les 7 praticiens interrogés, 4 pensent qu'il faut rapidement envisager une allogreffe dans cette situation ; les 3 autres pensent qu'il faut plutôt tenter d'autres traitements médicamenteux : 2 sur les 3 réévaluent rapidement la réponse afin de proposer rapidement la greffe en cas de nouvel échec, le dernier ne propose la greffe qu'en dernier recours.

Pour ces 7 médecins, la décision de greffe est toujours prise collégalement par le comité de greffe du service ou de l'établissement.

Pour les 8 autres praticiens, la greffe garde une place en première ligne pour certains patients, les décisions sont également prises lors des réunions du comité de greffe.

4.6.2-Le type de procédure décisionnelle :

Les praticiens ont été interrogés sur la place du patient et du médecin dans la décision thérapeutique, tant en ce qui concerne les pratiques, que les principes qui guident cette action.

Pour l'ensemble des praticiens, le médecin garde le rôle principal dans la prise de décision. Il formule au patient la proposition thérapeutique qu'il pense être la meilleure pour le malade. Cette proposition est accompagnée d'explications détaillées sur les principes du traitement, ses objectifs, ses inconvénients, sa surveillance. Tous sauf un évoquent les autres méthodes thérapeutiques, mais en les présentant comme alternative ou comme traitement de réserve, notamment en ce qui concerne l'allogreffe pour les patients traités par glivec en première intention. Un seul praticien n'évoque pas avec le patient l'existence de ce second traitement.

Quatre praticiens mentionnent la possibilité de prendre un deuxième avis.

Le patient joue un rôle minime dans la prise de décision en elle-même : il existe par contre une volonté affirmée par l'ensemble des médecins d'informer de façon la plus précise possible.

Le patient peut refuser la greffe, option thérapeutique lourde, si elle lui est proposée ; la situation inverse, où le patient souhaite bénéficier d'une allogreffe alors que le médecin n'est pas de cet avis, semble anecdotique.

A ce sujet, un des médecins s'exprime, de ceux qui ne reconnaissent pas la place de l'allogreffe en première ligne, quel que soit l'âge du patient et quel que soit le score de la maladie :

« Je pense que, outre des personnalités psychorigides qui persévéraient à choisir l'alternative lourde mais « vivre sans » (la maladie), je pense quand même qu'actuellement la majorité des malades gardent l'objectif du risque mineur avec « vivre avec » »

En ce qui concerne les raisons qui amènent les médecins à cette attitude, la principale tient au caractère illusoire de la décision réellement partagée, du fait du pouvoir de suggestion du médecin sur le patient :

« Le problème de la conviction intime du médecin, et de la capacité qu'il a à faire passer cette conviction, s'il n'est pas trop con, c'est assez facile à faire ça... Il ne faut pas trop rêver et avoir un discours démagogique par rapport au fait qu'on laisse le malade libre de choisir. Je souhaiterais que ce soit comme ça mais je suis convaincu que ça ne l'est pas »

« Il est probable que dans la majorité des cas, la préférence du médecin sera la préférence du malade »

« J'ai tendance à considérer que si je veux que le malade adhère à la greffe, moi je peux l'obtenir ; si je veux que le malade n'adhère pas à la greffe, je peux l'obtenir aussi... Et je pense que mes petits camarades, ils sont pareils, et que donc c'est un peu illusoire de dire « je vais informer le malade et je vais lui laisser le choix (en fonction de sa décision) » »

Autre justification récurrente, la prise de décision est inhérente à la profession médicale, fait partie des responsabilités conférées au médecin :

« Moi je pense que la décision, quelque part, il est de la responsabilité du docteur de la prendre. Après ça, si le malade a été informé et qu'il veut refuser, il a tout à fait le droit de refuser. Je ne vais pas changer ça, mais je pense qu'on a à prendre parti, je pense qu'on n'a pas à laisser le choix »

« Je pense que c'est moi qui suis le médecin et c'est le mec qui est malade, et moi qui sais et pas lui. Je veux dire qu'on n'est pas en train d'acheter une télé ou une gazinière... Oui, j'abuse peut-être du pouvoir qui m'a été donné par les études que j'ai faites, oui mais si on m'a demandé d'être médecin c'est aussi pour prendre des décisions, c'est pas pour essentiellement faire le bonimenteur »

Dans ce contexte, les médecins perçoivent cette attitude qu'ils décrivent quasi unanimement comme étant l'attente du patient ; ce dernier, reconnaissant la qualité de professionnel à son interlocuteur, lui délègue en quelque sorte le pouvoir de prendre la décision le concernant :

« Remettre la décision au patient est malhonnête »

« En même temps, le problème c'est que je n'ai pas envie de mettre le malade dans une situation de difficulté et il faut être conscient qu'on ne peut pas se substituer au malade et choisir pour lui ; en même temps, j'ai l'expérience qu'un certain nombre de malades, quand on les met face à ce choix, disent « c'est vous qui décidez, docteur, c'est votre boulot, moi je n'y connais rien, moi je vous fais confiance ». C'est agaçant mais c'est comme ça »

« Une chose est d'informer, une autre chose est de leur demander de prendre une décision »

« Un choix qu'on est obligé de faire nous-même. C'est très difficile de faire faire ces choix par les patients. Donc, c'est une responsabilité qu'on est obligé d'assumer de ne pas savoir quel est le meilleur traitement pour un malade donné ».

4.6.3-La formalisation de l'information et de la procédure décisionnelle :

Pour l'ensemble des praticiens, la prise en charge initiale du patient se fait principalement en ambulatoire, à l'occasion de quelques consultations dont une ou deux sont plus longues et dévolues à l'information concernant le diagnostic, le traitement, la surveillance.

Hormis l'information spécifique à la procédure de greffe lorsque celle-ci est programmée, aucun des praticiens n'utilise de document préétabli, spécifique de cette pathologie et des traitements possibles. Les seules formulaires utilisés éventuellement sont ceux nécessaires à l'inclusion dans l'étude SPIRIT : formulaires d'information et de consentement libre et éclairé imposés par la loi Huriet-Sérusclat . Trois praticiens rédigent en cours de consultation, sur papier libre, les éléments illustrant leurs propos (courbes, schémas...), qu'ils remettent au patient en fin d'entretien.

Deux praticiens issus du même service, où les dossiers sont présentés en staff, relatent la situation clinique et la décision prise dans le registre du staff.

Pour l'ensemble des praticiens, les comptes-rendus de la décision et de la procédure d'information sont insérés succinctement dans le dossier clinique ou le compte-rendu de consultation. Le contenu détaillé des entretiens avec le patient n'est pas noté. En dehors de l'inclusion dans le protocole SPIRIT et de la procédure d'allogreffe, il n'est pas demandé de consentement écrit au patient concernant la décision thérapeutique qui lui est proposée.

5-Discussion

5.1- la méthodologie de l'enquête :

L'objectif de ce travail est d'identifier les principales tendances qui caractérisent l'action des praticiens hématologues pour la prise en charge des patients porteurs de LMC en phase chronique 1, à propos des options thérapeutiques utilisées et de leur fondements, de la pertinence des scores pronostiques, de la procédure de décision thérapeutique et de la place du patient dans celle-ci.

L'effectif de la population étudiée est faible, c'est pourquoi la méthodologie choisie est celle des enquêtes qualitatives, considérée plus opportune dans ce cas. Il n'est pas question ici d'effectuer un sondage sur un échantillon représentatif de la population étudiée, mais plutôt de dégager dans les décisions des praticiens interrogés les éléments déterminants concernant les questions étudiées.

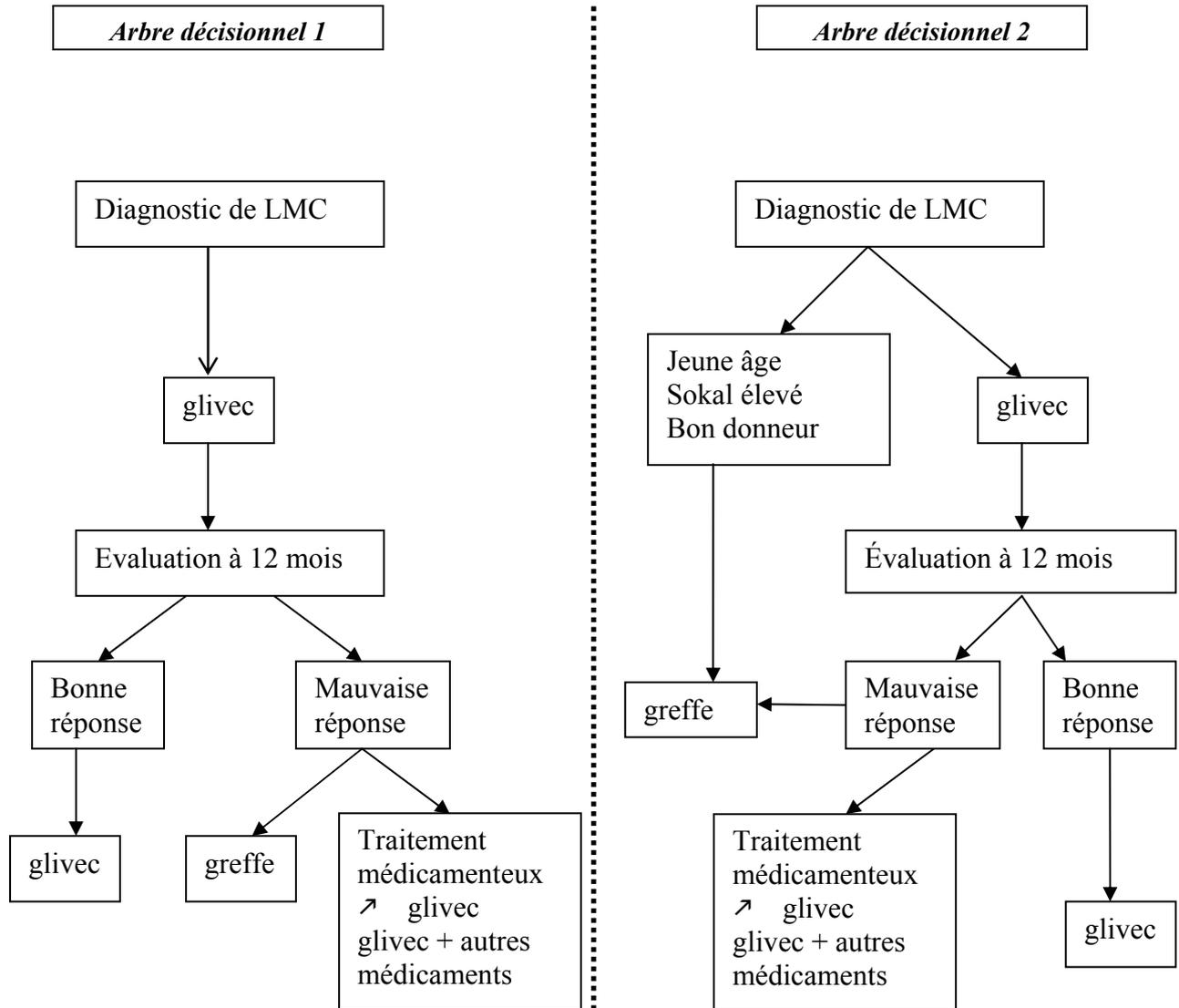
L'entretien semi directif est dans ce cas l'outil le plus adapté. Il est structuré par un guide constitué des grandes questions organisant l'entretien et permet, au fil de la conversation, d'adresser à la personne interviewée de nouvelles questions ou relances, destinées à l'amener, si nécessaire, à approfondir sa réponse. Il permet également une plus grande interaction entre l'enquêteur et l'enquêté, ce qui, dans la circonstance présente, est un ressort utile au dynamisme des entretiens, du fait de la proximité professionnelle entre l'interviewer et l'interviewé, puisqu'il s'agit ici d'une enquête menée par un médecin hématologue parmi ses confrères hématologues. L'enquêteur a donc une bonne connaissance de la thématique et utilise le même langage que l'enquêté : cela induit une rapidité de compréhension du discours de l'enquêté, une rapidité d'adaptation de la technique d'entretien. La critique qui pourrait être faite à ce type d'entretien, c'est que l'enquêteur peut induire certaines réponses pour tenter de confirmer des hypothèses préalables. Dans l'enquête présentée, les praticiens interrogés sont tous des médecins confirmés, ayant une grande expérience de la prise en charge de cette maladie. Certaines relances orientées ont permis de vérifier la fermeté de leur opinion et de leurs propos.

En ce qui concerne l'échantillon des praticiens, l'étude qualitative ne requiert pas d'établir un échantillon représentatif de la population étudiée. Cependant, le groupe des praticiens interrogés ici comprend plusieurs « greffeurs », et plusieurs « non greffeurs », certains participant activement aux travaux du groupe FI ϕ LMC (les recommandations pour la prise en charge des patients porteurs de LMC ont été élaborées lors de la réunion de travail d'octobre 2003).

La diversité des centres et services où exercent ces praticiens est notable. Les caractéristiques du groupe étudié peuvent permettre de déceler d'éventuelles tendances ou stéréotypes selon le profil des praticiens, sans pour autant émettre de conclusions ou affirmer des corrélations abusives du fait de la non pertinence de ce travail dans le domaine statistique.

5.2-L'attitude thérapeutique et les scores pronostiques

Deux types d'arbres décisionnels coexistent chez les praticiens interrogés, représentés par les schémas ci-dessous :



La répartition des praticiens partisans de l'un ou l'autre arbres décisionnels est équivalente, il n'y a pas déséquilibre évident.

Dans le premier cas, tous les patients sont traités par imatinib puis évalués. L'absence de réponse cytogénétique à 12 mois, qui définit le groupe des mauvais répondeurs, oriente ces patients vers la greffe si elle est envisageable, sinon vers d'autres traitements médicamenteux. Les bons répondeurs restent sous imatinib.

Dans le second cas, deux propositions de traitement sont possibles dès le début de la prise en charge de la maladie : la greffe allogénique avec un donneur géno - identique est proposée en première intention pour les sujets jeunes de moins de 20 ans, éventuellement pour des sujets de 30 ou 40 ans au score de Sokal élevé et au score de Gratwohl faible, les autres patients sont traités par imatinib. L'évaluation de la réponse cytogénétique au traitement par glivec à 12 mois permet de diriger, dans un second temps, des patients mauvais répondeurs vers la greffe si elle est possible. Lorsqu'elle n'est pas possible, d'autres solutions thérapeutiques sont recherchées : augmentation des doses de glivec ou association du glivec à d'autres molécules.

Les patients bons répondeurs restent sous glivec.

Ces deux arbres décisionnels ne font l'objet d'un consensus parfait parmi les deux groupes de praticiens qui en sont partisans mais ils représentent les grandes lignes vers lesquelles les points de vue ont tendance à converger.

Des points de désaccord persistent cependant. Ils concernent :

- l'âge limite pour la greffe en première intention, 20 ans ? 30 ? 40 ?
- L'utilité des scores pronostiques pour aider la prise de décision : ces scores sont surtout jugés utiles par les praticiens qui placent la greffe en première intention dans l'arbre décisionnel. Parmi ceux-là, on trouve trois des quatre médecins interrogés qui ont participé à la réunion de travail d'octobre 2003
- Dans le cas de l'arbre 1, une minorité de praticiens (2) préconise d'autres options médicamenteuses avant d'envisager la greffe.
- La place des greffes à conditionnement non myéloablatif n'est pas établie, il n'y a pas d'avis univoque à ce sujet.

Il n'y a pas de lien entre le mode d'exercice du praticien (responsable de secteur de greffe ou non) et son adhésion à l'un ou l'autre des schémas thérapeutiques. Une hypothèse était que les praticiens spécialisés dans la greffe seraient plus favorables au maintien de celle-ci dans les traitements de première intention. Cette hypothèse est d'ailleurs formulée dans les entretiens par quelques uns des médecins interrogés. Cette hypothèse n'est pas confirmée : 4 greffeurs préconisent un traitement par glivec chez tous les patients dès le diagnostic, quels que soient l'âge et les scores pronostiques, 5 greffeurs sont favorables à l'autre schéma décisionnel. Cette observation permet donc d'écarter l'idée d'une prise de position guidée par un intérêt « corporatiste ». Les éléments déterminants du choix ne semblent pas être de cet ordre.

Les recommandations formulées lors de la réunion de travail d'octobre 2003 à La Rochelle² se rapprochent plus de l'arbre 2. Elles représentent un compromis plutôt qu'un consensus. L'appellation « consensus de La Rochelle » utilisée dans plusieurs entretiens est donc impropre. Ces recommandations proposent d'allogreffer en première intention les patients de moins de 20 ans ayant un score de Gratwohl ≤ 1 , les autres patients reçoivent un traitement par imatinib. Les patients de moins de 50 ans qui ne sont pas en réponse hématologique à 3 mois, ou qui présentent une rechute hématologique dans la première année, ou qui ne sont pas en rémission complète cytogénétique à 12 mois, sont candidats à une allogreffe en deuxième intention. Ceux pour lesquels une greffe n'est pas possible se voient proposer un autre projet thérapeutique médicamenteux : augmentation des doses de glivec, nouveaux médicaments. Parmi les 4 praticiens interrogés qui ont participé à ce travail, deux sont en désaccord avec les recommandations.

Pour l'un, le désaccord a pour sujet l'âge limite de la greffe, 20 ans paraissant trop restrictif : il pense licite, sous certaines conditions, notamment de score pronostique de la greffe favorable (Gratwohl), de proposer à certains patients la greffe jusqu'à 40 ans.

Par contre, pour l'autre praticien, le désaccord tient du fait que, selon lui, il n'y a plus aujourd'hui d'indication de greffe en première ligne.

Dans la littérature, les interrogations et les incertitudes concernant le traitement des patients porteurs de LMC en phase chronique 1 sont les mêmes que dans notre étude. Les praticiens interrogés pour notre étude ont tous mentionné le caractère partiel des connaissances

médicales actuelles dans ce domaine, ne permettant pas de tirer une conclusion définitive sur la bonne attitude thérapeutique.

Si l'on se réfère aux niveaux de preuves reconnus par l'*Evidence Based Medicine*, il n'existe pas d'étude randomisée comparant les résultats des deux stratégies thérapeutiques proposées précédemment. Les seules données disponibles proviennent d'études prospectives étudiant le devenir des patients allogreffés en première intention^{29,31,38} et d'autres études sur le devenir des patients traités par glivec, la principale étant l'étude IRIS²⁶. Deux études récentes rapportent un taux de survie à long terme de 63 à 78% chez les patients greffés, avec un taux de mortalité due à la greffe de 14 % chez les patients allogreffés en première phase chronique^{31, 38}. L'actualisation de l'étude IRIS faite en décembre 2003⁴ relate un taux de survie globale à 24 mois de 96%, de survie sans progression à 90%, de rémission complète cytogénétique à 79% à 24 mois, pour les 553 patients du bras « imatinib en première ligne ». Aucune étude ne présente actuellement de résultats validés à très long terme. Hasford²⁰ propose une étude mathématique visant à calculer la survie à 10 ans chez les patients traités par imatinib dès le diagnostic : le taux prévu par les calculs est de 51%. Mais la méthodologie de cette étude très spéculative est très incertaine et très critiquable.

Les données de la littérature ne permettent donc pas de répondre à la question concernant les résultats comparés à long terme des deux schémas thérapeutiques. L'évolution récente des procédures d'allogreffe majore cette incertitude :

L'amélioration des techniques de typage tissulaire HLA a permis de mieux maîtriser les techniques de greffe à partir de donneurs non apparentés. Weisdorf³⁸ rapporte un taux de survie à long terme de 45% chez un groupe de 2062 patients d'âge médian de 36 ans, recevant une greffe phéno-identique (seuls 67% des patients étaient en phase chronique).

La mise en place de technique de déplétion T pour minimiser les risques de GVH aiguë, et l'utilisation de l'injection secondaire de lymphocytes T du donneur pour monitorer l'effet GVL. Le développement des greffes à conditionnement non myélo-ablatif^{28, 37} est en cours d'évaluation.

Plusieurs études tentent de faire le point sur la stratégie thérapeutique dans la LMC. Outre la publication française du groupe FI ϕ LMC, Goldman propose un arbre décisionnel similaire avec un groupe de patients de moins bon pronostic, candidats à l'allogreffe en première intention¹⁴ et Sausville incite à la prudence devant le risque de voir remise en cause la place de l'allogreffe en première intention avant d'avoir les arguments scientifiques suffisants pour le faire³². Par contre Peggs, et Stone préconisent le traitement par imatinib pour tous les patients, les mauvais répondeurs étant candidats à la greffe dans un second temps^{30, 36}.

C'est cette incertitude sur les résultats à long terme, perceptible dans la littérature mais aussi au cours des entretiens dans notre étude, qui prive les praticiens d'une prise de décision basée sur des preuves solides et intangibles. Dans l'attente de résultats scientifiquement plus probants, les praticiens doivent prendre des décisions en situation d'incertitude, contexte dans lequel la dimension humaine et éthique est au premier plan. Les entretiens recueillis auprès d'eux montrent qu'effectivement, ils assument la prise de décision.

5.3-La dimension éthique dans la pratique médicale :

Nous allons discuter le contenu des discours concernant les facteurs subjectifs intervenant dans la position des médecins, et concernant la nature de la relation médecin-malade lors de la

prise de décision. Dans notre étude, ces deux points conditionnent la dimension éthique de la pratique médicale.

L'analyse des résultats concernant les fondements des choix thérapeutiques des praticiens montre qu'à côté des éléments d'ordre scientifique que l'on trouve chez tous, il existe d'autres déterminants plus subjectifs.

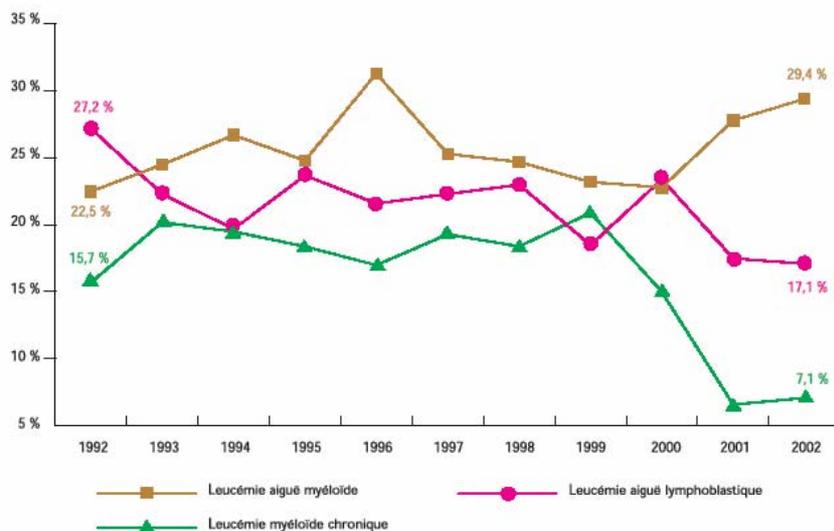
La toxicité de la procédure d'allogreffe de CSH est le thème le plus démonstratif. Tous les praticiens ont sensiblement la même connaissance scientifique concernant les risques liés à ce traitement, que ce soit sur leur nature ou sur leur taux d'incidence. Il n'y a pas de divergence notable à ce sujet. Mais, l'analyse des discours met en évidence un ressenti très variable de cette toxicité. Les propos recueillis montrent la souffrance des médecins à l'occasion de l'évocation d'histoires cliniques particulières, ayant entraîné le décès de patients jeunes au début de leur maladie, greffés en première phase chronique alors qu'ils étaient en bonne santé apparente. Ces faits font naître chez certains un sentiment de culpabilité. Environ la moitié des praticiens considère comme maintenant impossible de proposer une allogreffe en première intention, même chez les patients les plus jeunes.

L'arrivée du glivec a permis de revoir les stratégies thérapeutiques. Son efficacité, sa rapidité d'action et son innocuité par rapport aux autres traitements disponibles sont avérées par les publications actuelles²⁶. Dans les propos recueillis dans notre étude, une dimension singulière est conférée à cette molécule, « magique », faisant l'objet d'une certaine croyance. Rien ne vient actuellement contredire cette vision des praticiens sur le glivec, rien ne vient le confirmer non plus.

Cette sortie, ou distance, du cadre purement scientifique apparaît également dans les propos sur la guérison : pour certains, il y a nécessité de redéfinir la guérison, de ne plus la considérer comme la disparition totale et définitive des signes de la maladie sans qu'il soit nécessaire de suivre un traitement au long cours.

A l'issue des entretiens, il apparaît que, tenant compte de facteurs non rationnels, un certain nombre de praticiens pourrait prendre la décision de ne plus greffer en première intention, en faisant le pari que l'avenir leur donnera raison. Ils anticipent les résultats à venir, s'appuyant sur des facteurs principalement subjectifs. L'évolution dans le temps du nombre de patients greffés dans le cadre d'une LMC pourrait illustrer cette tendance anticipatrice des médecins. Analysant le fichier de l'EBMT, Gratwohl¹⁶ montre un infléchissement du nombre de greffes allogéniques réalisées en Europe dans cette pathologie, cette baisse atteignait 10% en 2000. Les études faites dans les 222 centres de greffe nord américains montrent que le nombre de greffes commence à diminuer en 1999, c'est-à-dire au début de l'étude en phase I de l'imatinib: les chiffres passent d'environ 600 greffes/an en 1999 à 268 en 2002, 156 greffes les six premiers mois de 2002, 112 au cours du deuxième semestre¹³. On est alors encore loin de disposer d'études à haut niveau de preuves selon les critères de l'EBM. Cette tendance à l'anticipation se confirme dans le rapport de l'EFG¹² : diminution importante des greffes réalisées pour LMC par rapport aux autres indications .

Figure CSH 26. Evolution de la répartition des indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques selon la pathologie



rapport EFG 2002¹²

La première AMM pour le glivec remonte au 7 novembre 2001, pour les patients porteurs de LMC en phase chronique après échec de traitement par Interféron, ou en phase accélérée, ou en phase blastique. L'extension de l'AMM pour le traitement des patients porteurs de LMC nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme traitement de première intention, date du 19 décembre 2002. Elle est consécutive aux résultats de l'étude IRIS, montrant la supériorité de l'imatinib sur l'association Interféron-Aracytine, en terme de réponse et de tolérance, rapportée pour la première fois au congrès de l'ASCO au printemps 2002¹⁰, et publiée en 2003 par O'Brien²⁶. L'évolution des pratiques précède donc de plusieurs années la communication des études réellement probantes. Ceci tend à confirmer une sorte de croyance en une capacité du glivec à faire reculer la place d'un traitement lourd et dangereux comme la greffe de moelle. Cette tendance anticipatrice a amené les praticiens à pratiquer moins de greffe chez les patients porteurs de LMC en première phase chronique, attitude pourtant légitimée par la littérature scientifique. Aujourd'hui, cette même tendance conduit un certain nombre d'hématologues français à nier toute indication d'allogreffe dans le traitement de la LMC en première phase chronique, d'autres praticiens jugent cette tendance excessive, expliquant cette attitude comme une prise de risque minimal pour le malade mais aussi pour le médecin.

Cette étude met donc en évidence un désaccord sur la place de l'allogreffe dans le traitement de la LMC en première phase chronique. Ce désaccord ne repose pas essentiellement sur des données scientifiques mais sur les valeurs et le vécu personnels des praticiens.

Dans cette situation où les valeurs et la subjectivité semblent intervenir de façon importante, le patient prend naturellement lui aussi une place importante dans l'élaboration de la décision, ce sont ces différents types de relation médecin-malade que nous abordons maintenant : quel mode de relation ? quelle adaptation à la situation présente, caractérisée par les différents points cités précédemment.

Charles^{5,6} identifie trois grands modes de relation médecin-malade : 1) le modèle paternaliste ou « paternalistic modal » dans lequel le médecin transmet sa décision au patient,

accompagnée des informations qui la justifient : il n'y a pas d'intervention du patient, de ses valeurs et de ses préférences dans le choix qui se fait. Pour cet auteur, ce type de relation serait adapté dans la pratique médicale pour les situations courantes et banales, pour des choix de portée limitée. 2) Le modèle basé sur l'information ou « informed modal », dans lequel les tâches sont réparties : le médecin délivre une information « evidence based », le patient formule son choix selon ces informations reçues mais aussi ses valeurs et ses préférences. 3) Enfin, dans le modèle partagé ou « shared modal », l'échange est à double sens entre un médecin apportant l'information et ses valeurs et un patient exprimant également ses valeurs et ses préférences ; la décision est alors élaborée en collaboration. Pour l'auteur, ce dernier modèle semble plus adapté dans les situations de maladie grave ou de traitement lourd, où il existe notamment un enjeu vital.

Emmanuel¹¹ élabore un système voisin comportant 4 modèles relationnels : les modèles paternalistes et informatifs sont identiques à ceux présentés par Charles. Il définit un modèle interprétatif où le médecin assiste le patient dans sa décision, après avoir pris connaissance et interprété son système de valeur ; et un quatrième modèle, délibératif, où la décision est élaborée conjointement par les deux acteurs.

De nos jours, la relation médecin-malade tend à évoluer vers une relation d'égalité sur le plan humain, alors qu'il existe un déséquilibre sur le plan de l'expertise. Cette tendance est accompagnée d'une évolution de la législation, de la déontologie et des référentiels de bonne pratiques élaborés par l'ANAES. La loi n°2002-303 du 4 mars 2002²⁴ modifie le code de la santé publique pour y inscrire l'article L1111-4 qui précise : *« toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de son choix »*. L'ANAES, dans son manuel d'accréditation actualisé en juin 2003¹ (page 43), tient compte de *« la triple évolution philosophique, sociale et juridique qui transforme le patient « objet de soins » en « sujet pensant » et « usager et acteur économique (client) » avec un renforcement de ses droits...Le médecin informe le patient en vue de l'éclairer sur son état de santé et de lui décrire la nature ainsi que le déroulement des soins. Il lui fournit les éléments, notamment en matière de bénéfices/risques, lui permettant d'accepter ou de refuser les actes à visée diagnostique et/ou thérapeutique qui lui sont proposés. Le droit essentiel de libre choix suppose en corollaire l'information et le consentement »*. Ce manuel confère un caractère plus autonomiste, voire consumériste à la relation médecin-malade, caractère qui n'est pas imposé par la loi qui prévoit que le patient prend les décisions avec le professionnel de santé, ce qui se rapproche plutôt d'un modèle de décision partagée. L'article 35 du code de déontologie médicale⁸ impose au médecin de délivrer *« une information loyale, claire et appropriée »* et de *« tenir compte de la personnalité du patient »*. La rédaction de cet article permet une large interprétation pour un mode d'exercice pouvant aller de l'autonomie au paternalisme qui est légitimé par la phrase suivante puisqu'il a paru nécessaire au rédacteur de préciser qu' *« en fonction des circonstances et en conscience, le médecin peut décider de maintenir le patient dans l'ignorance »*.

L'évolution de la relation vers un modèle où la décision est partagée, fait l'objet de critiques. Coulter⁹ évoque ces critiques qui portent sur le fait que la plupart des patients ne souhaitent pas participer à la décision, que révéler des incertitudes sur les soins médicaux peut être néfaste, qu'il est impossible de délivrer des informations sur les risques et bénéfices potentiels de toutes les options thérapeutiques et qu'une participation accrue des patients va générer des demandes injustifiées, coûteuses ou néfastes.

L'étude du mode relationnel dans notre champ d'investigation montre qu'il est plutôt de type paternaliste. L'information délivrée au patient est riche sur le plan technique. Les praticiens abordent toutes les questions relatives à la maladie, son mécanisme, son évolution, les traitements disponibles, leurs risques et bénéfices. Seul un médecin ne présente pas l'option de la greffe à un patient porteur de LMC en première phase chronique. L'information est délibérément présentée de façon à amener le patient à donner son assentiment à la décision préalablement élaborée par le médecin. Le temps consacré à ces rencontres semble important, permettant une bonne connaissance du patient et de ses valeurs qui cependant ne jouent pas de rôle dans l'élaboration de la décision. Un des praticiens, qui ne reconnaît aucune indication à l'allogreffe en première intention, pense d'ailleurs que les personnes qui opteraient pour ce traitement sont psychorigides. Cette situation est clairement assumée par les praticiens interrogés qui apportent leurs justifications :

- Le fait qu'élaborer une situation de décision réellement partagée est illusoire
- La décision est essentiellement technique et c'est le médecin qui est dépositaire de cette compétence technique
- Confier la décision aux patients peut leur être néfaste, ils ne le demandent d'ailleurs pas.

En ce qui concerne le caractère illusoire de la décision partagée, il faut effectivement convenir que ce type de relation ne peut pas être mis en place aisément dans une profession où l'autoritarisme et le paternalisme prédominaient encore dans un passé très récent. Ce déséquilibre dans la relation a été radicalement remis en question par l'épidémie d'infection à VIH et les associations de malades qui sont probablement à l'origine de la loi du 4 mars 2002 en France. Ce passé récent ne rend pour autant pas impossible tout changement, à condition que les praticiens entreprennent un travail personnel d'auto-analyse de leurs pratiques et un travail collectif de recherche dans ce champ de la relation médecin-malade. La presse médicale anglo-saxonne est riche en études dans ce domaine. Coulter⁹ insiste sur la nécessité de ce type de recherche. Sowden³⁵ fait le point à propos des patients atteints de cancer, sur les questions de communication avec le malade, d'information des patients et de participation des patients aux décisions. Charles⁷ montre que l'idée que les oncologues ont de la procédure de décision thérapeutique partagée correspond aux caractéristiques qu'elle en a publié^{5,6}, démontrant ainsi la pertinence de ce concept dans ce milieu professionnel proche du nôtre.

A propos de la demande des patients pour un mode de relation plutôt paternaliste, plusieurs études publiées ne vont pas dans ce sens. Lee²³ rapporte une enquête sur 999 femmes atteintes de cancer du sein précoce et 141 greffés de CSH. L'élaboration d'une décision partagée est le type de relation préféré aux autres. Bruera³ a étudié la correspondance entre la préférence des patients en matière de décision médicale et ce que les médecins pensent de la préférence des patients en ce domaine : les réponses des patientes et de leur médecin ne correspondent que dans 38% des cas ; il est noté une différence significative à propos de la décision médicale partagée qui est attendue par 63% des patients, alors que les médecins pensent que 38% des patients opteraient pour cette modalité ; inversement, 17% des patients attendent une procédure décisionnelle où ils sont passifs, alors que dans 32% des cas, les médecins auraient favorisé cette approche, là encore, la différence est significative. Ces deux études, certes réalisées aux USA dans un contexte socio-culturel qui n'est pas le nôtre, contredisent ce que les praticiens rencontrés pensent des attentes de patients. Ces derniers souhaitent jouer un rôle actif dans la prise de décision et l'idée que se font les praticiens des souhaits de leurs patients n'est pas toujours juste, ce qui relativise la pertinence du modèle dit paternaliste.

5.4-La formalisation de l'information et de la décision

L'enquête réalisée ici montre que la relation médecin-malade reste sur un mode de communication orale. Aucun médecin ne fournit de formulaire préétabli d'information pour illustrer son propos. Quelques uns rédigent au cours de la consultation quelques notes manuscrites que le patient peut garder. Aucun ne recueille de consentement écrit des patients en dehors de la procédure légale d'inclusion éventuelle dans le protocole SPIRIT.

Aucune prescription légale ou réglementaire n'existe en ce domaine. Le médecin est tenu de recueillir le consentement du patient, ce qui est toujours le cas ici, par contre l'utilisation de formulaire n'est pas exigée. Le manuel d'accréditation de l'ANAES (page 49) demande que figure dans le dossier du patient, la procédure de « recueil du consentement éclairé, de l'analyse bénéfices/risques et de la traçabilité de la décision ». L'analyse des entretiens montre que cette prescription est irrégulièrement observée par les praticiens.

6-Conclusion

L'étude des choix thérapeutiques des praticiens hématologues concernant les patients porteurs de LMC en première PC met en évidence un désaccord sur le traitement à proposer aux plus jeunes, et éventuellement à ceux qui ont un score de Sokal élevé. Les praticiens se répartissent en deux groupes d'effectif équivalent, l'un proposant la greffe allogénique, l'autre un traitement par imatinib. Ce constat est en accord avec les débats relatés dans la littérature. L'absence de certitude est exprimée par les praticiens. Dans ce contexte, les facteurs déterminant leur choix sont plutôt d'ordre subjectif et concernent leur vécu de la toxicité de la greffe, leur représentation du glivec, leur conception de la maladie et de la guérison.

Alors que cette situation d'incertitude scientifique pourrait permettre la rencontre des valeurs et préférences du patient et des connaissances et valeurs du médecin, il est plutôt observé une relation de type paternaliste.

Ce débat concerne un très petit nombre de patients puisque l'âge moyen au diagnostic est plus proche de 50 ans que de 20 ans, et que la présence d'un donneur géno-identique n'est pas fréquente. Cependant, les questions qui se posent sur cette fraction des patients devraient faire naître la réflexion sur le rapport des praticiens à leur activité professionnelle, sur les souffrances qu'elle génère, sur sa dimension symbolique. De même, des recherches seraient à entreprendre concernant la relation médecin-malade et la méthode d'élaboration des décisions.

A ce sujet, la tendance à inclure la grande majorité des patients dans un essai randomisé vise certainement à diminuer le degré d'incertitude scientifique, mais pose, par ailleurs, d'autres questions sur la place et le rôle de ces essais dans la pratique médicale. Ne sont-ils pas un moyen de ne pas décider ?

Bibliographie

- 1-Agence Nationale d'Accréditation en Santé (ANAES). Manuel d'accréditation. Version actualisée juin 2003.
- 2-Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, Kuentz M, Legros L, Mahon FX, Nicolini F, Preudhomme C, Raynaud S, Rigal-Huguet F, Rousselot P, Turhan A, Van Den Akker J, Guilhot F. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2003 ; 9 : 497-512.
- 3-Bruera E, Sweeney C, Calder, Palmer, Benisch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2883-2885.
- 4-Cervantes F. Durability of responses to imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML): 24-month update from the IRI study. ASH meeting 2003 abstract 633.
- 5-Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; 44: 681-692.
- 6-Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*; 319: 780-782.
- 7-Charles CA, Whelan T, Gafni A, Willan A, Farrell S. Shared treatment decision making : what does it mean to physicians ? *J Clin Oncol* 2003; 21: 932-936.
- 8-Code de Déontologie médicale. <http://ordmed.org/CODESept95.html>
- 9-Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2: 112-121.
- 10-Druker BJ, for the IRIS (International Randomized IFN vs. STI571) study group. STI571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Onc* 2002; 21: 1a.
- 11-Emmanuel EJ, Emmanuel L. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA* 1992; 267: 2221-2226.
- 12-Etablissement Français des Greffes (EFG). Rapport 2002. <http://www.efg.sante.fr/fr/rapport/index.html>
- 13-Giralt S, Sobocinski, Horowitz MM. Impact of imatinib on the use of allogeneic stem cell transplantation (HSCT) for treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) ASH meeting 2003, abstract 1725.
- 14-Goldman J, Apperley J, Kanfer E, Olavarria E, Marin M. Imatinib or transplant for chronic myeloid leukaemia? *Lancet* 2003;362: 172-173
- 15-Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, Frassonni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998; 352 : 1087-92.
- 16-Gratwohl A, Baldomero H, Urbano-Ispizua A. Transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2002 ; 359: 712-3.
- 17-Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, Bouabdallah R, Guyotat D, Cheron N, Nicolini F, Abgrall JF, Tanzer J. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337: 223-9.
- 18-Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* 2004; 9: 271-281.

- 19-Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90 : 850-8.
- 20-Hasford J, Pffirmann M, Hochhaus A. How long will chronic phase CML patients treated with imatinib live? ASH meeting 2003 abstract 3367.
- 21-Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1994; 330: 820-5.
- 22-Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, Talpaz M, McCredie KB. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med.* 1990; 88:1-8.
- 23-Lee J. Putting shared decision making into practice. *Hematology* 2002; 473-477.
- 24-Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé. JO n°54 du 5 mars 2002. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- 25-Mahon FX, Faberes C, Pueyo S, Cony-Makhoul P, Salmi R, Boiron JM, Marit G, Bilhou-Nabera C, Carrere A, Montastruc M, Pigneux A, Bernard P, Reiffers J. Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant interferon-alpha. *Blood.* 1998; 92: 4059-65.
- 26-O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 994-1004.
- 27-Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, Dohy H, Mizoguchi H, Miyawaki S, Tsubaki K, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood.* 1995 Aug 1;86: 906-16.
- 28-Or R, Shapira MY, Resnick I, Amar A, Ackerstein A, Samuel S, Aker M, Naparstek E, Nagler A, Slavin S. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003; 101: 441-445.
- 29-Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, Hüsing J, Grosse-Wilde H. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102: 1131-1137.
- 30-Peggs K, McKinnon S. Imatinib mesylate-The new gold standard for treatment of chronic myeloidleukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1048-1050.
- 31-Radich JP, Gooley T, Bensinger W, Chauncey T, Clift R, Flowers M, Martin P, Slattery J, Sultan D, Appelbaum FR. HLA-matched related hematopoietic cell for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood* 2003; 102: 31-35.
- 32-Sausville EA. Imatinib for chronic myeloid leukemia: a 9 or 24 carat gold standard? *Lancet* 2003; 361: 1400-1401.
- 33-Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia *N Engl J Med* 1999; 340:1330-1340..
- 34-Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.

35-Sowden AJ, Forbes C, Entwistle V, Watt I. Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer. *Qhal Health Care* 2001; 10: 193-196.

36-Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *The Oncologist* 2004; 9: 259-270.

37-Uzunel M, Mattson, Brune M, Johansson JE, Aschan J, Ringdén O. Kinetics of minimal residual disease and chimerism in patients with chronic myeloid leukemia after nonmyeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 469-472.

38-Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, Kernan NA, Kollman C, Snyder D, Petersdorf E, Nelson G, McGlave P. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002; 99: 1971-1977.

TITRE : Analyse des pratiques et de leurs déterminants en matière de décision thérapeutique et d'information des patients dans le domaine de la leucémie myéloïde en première phase chronique. (A propos de l'imatinib et de la greffe de moelle)

Pascal BOURQUARD

RESUME :

L'imatinib a profondément changé la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique (PC1), remettant en question les indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons interrogé 15 hématologues afin d'évaluer les pratiques concernant les choix thérapeutiques et leurs déterminants ainsi que la place du patient dans la prise de décision. Ces entretiens mettent en évidence une divergence au sujet de la place de l'allogreffe pour les sujets jeunes en PC1. Des facteurs subjectifs concernant la toxicité de la greffe, la représentation du Glivec et de la guérison semblent influencer les choix dans cette situation d'incertitude scientifique. La prise de décision apparaît de type principalement paternaliste

Mots clés :

Leucémie myéloïde chronique, Imatinib, Greffe de cellules souches hématopoïétiques, Décision médicale

Summary :

Imatinib has dramatically changed chronic myeloid leukemia care during first chronic phase (CP1), wondering indications for allogeneic stem cell transplantation. We interviewed 15 hematologists in order to evaluate their practice about therapeutic choices and their determining factors, and the patient's role in decision making. Those interviews evidence a disagreement about allograft indications for young patients in CP1. Subjective factors about transplant toxicity and Glivec and cure images seem to influence choices in this situation of scientific uncertainty. Decision making appears to be of paternalistic model.

Keywords :

Chronic myeloid leukemia, Imatinib, Hematopoietic stem cell transplantation, Medical decision making