



**HAL**  
open science

# Leucémie Myéloïde Chronique : rôle et apports du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1

Caroline Sera

## ► To cite this version:

Caroline Sera. Leucémie Myéloïde Chronique : rôle et apports du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03215294

**HAL Id: dumas-03215294**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03215294v1>**

Submitted on 3 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°34

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Sera Caroline

Né(e) le 22/02/1995 à Bordeaux

Le 26/03/2021

**Leucémie Myéloïde Chronique :  
Rôle et apports du pharmacien d'officine dans la prise en  
charge des patients traités par inhibiteurs de tyrosine  
kinase BCR-ABL1**

Sous la direction de : Dorothée DULUC

**Membres du jury :**

Mme. DESPLAT Vanessa	Professeur des Universités	Président
Mme. DUFAU Maylis	Docteur en pharmacie	Rapporteur
M. SAMMUT Guillaume	Docteur en pharmacie	Rapporteur
Mme. DULUC Dorothée	Maître de conférences	Examineur

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°34

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Sera Caroline

Né(e) le 22/02/1995 à Bordeaux

Le 26/03/2021

**Leucémie Myéloïde Chronique :  
Rôle et apports du pharmacien d'officine dans la prise en  
charge des patients traités par inhibiteurs de tyrosine  
kinase BCR-ABL1**

Sous la direction de : Dorothée DULUC

**Membres du jury :**

Mme. DESPLAT Vanessa	Professeur des Universités	Président
Mme. DUFAU Maylis	Docteur en pharmacie	Rapporteur
M. SAMMUT Guillaume	Docteur en pharmacie	Rapporteur
Mme. DULUC Dorothée	Maître de conférences	Examineur

## REMERCIEMENTS

À Mme Vanessa Desplat, pour me faire l'honneur de présider ce jury, je vous remercie pour votre disponibilité.

À Mme Dorothee DULUC, pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour ses précieux conseils, et ses retours rapides, qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

À Mr Guillaume SAMMUT, pour me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse et pour avoir pris le temps de m'accompagner dans de mon stage de fin d'études, ainsi que dans mes premiers pas de jeune pharmacien, merci de m'avoir fait confiance.

À Mme Christine ALARY, Mr Aymeric BAYLE et toute l'équipe de la pharmacie des Gascons, merci pour cette année spéciale en tous sens, votre bienveillance, votre patience et votre pédagogie m'ont beaucoup apporté, je garde en mémoire ces quelques mois parmi vous et suis persuadée que nous nous reverrons vite.

À mes parents, pour avoir toujours cru en moi et pour tout le reste, je n'ai jamais manqué de rien, je vous aime.

À ma sœur, ma moitié, merci d'être toujours mon aînée, je serai toujours là pour toi.

À mes grands-parents, pour veiller toujours sur moi, même de loin et pour m'inonder de leur amour, j'ai beaucoup de chance.

Aux autres membres de ma famille, je ne peux avoir un mot pour tous mais ne vous oublie pas, merci pour votre affection.

À Cécile, Maylis et Marie, mes bbs, aux moments magnifiques et aux plus durs, j'ai oublié comment c'était avant vous, merci de faire partie de ma vie, j'espère vous le rendre aussi bien, ce n'est que le début de nos aventures.

À Antoine et Léo, avec vous je n'ai jamais les mots, parce que c'est juste comme cela, malgré le temps et la distance vous êtes à jamais ces amis que l'on choisit pour la vie, aux nombreux moments ensemble à venir, je l'espère de tout mon cœur.

À Victor, toi qui fais gaffe aux autres, tu rends tous les moments un peu plus grands et beaucoup plus doux.

À Da Kolok, merci pour ces quelques mois qui m'ont fait prendre mon envol, vous êtes de ces rencontres que l'on sait plus importantes que les autres, il semblerait que la vie ait décidé que nous partagerons encore de nombreux moments basquoy, cela me fait très chaud au cœur.

Une pensée spéciale pour le Soleil de la maison, Quentin merci d'être toi, je vous souhaite encore beaucoup de sunsets biarrots, de stand up at home (enfin pas trop non plus), et de drifts mon Toretto.

À mes copains de promo que je n'ai pas encore cités, SMG & Co, j'ai sûrement passé les plus douces années de ce quart de siècle avec vous, et je sais que l'on fera en sorte qu'il y en ait d'autres, le plus longtemps possible.

À tous ceux que j'oublie, qui ont croisé mon chemin durant ces 6 années et ont participé de près ou de loin à mon épanouissement et à l'élaboration de cette thèse.

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE CANCER ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT CANCEREUX EN FRANCE .....</b>	<b>9</b>
<b>A. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>10</b>
<b>B. PARCOURS DE SOIN .....</b>	<b>12</b>
1. PREMIER TEMPS : ANNONCE DE LA SUSPICION DU CANCER .....	12
2. SECOND TEMPS : ANNONCE DE LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE CANCER .....	12
3. TROISIEME TEMPS : PROPOSITION THERAPEUTIQUE .....	13
4. QUATRIEME TEMPS : ACCOMPAGNEMENT ET LIEN VILLE-HOPITAL .....	13
<b>C. TRAITEMENTS.....</b>	<b>15</b>
1. LA CHIRURGIE .....	15
2. LA RADIOTHERAPIE.....	15
3. LA CHIMIOOTHERAPIE.....	15
4. LES THERAPIES CIBLEES.....	17
5. L'HORMONOTHERAPIE .....	19
6. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE.....	19
<b>PARTIE 2 : LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>A. GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>22</b>
1. PHYSIOPATHOLOGIE .....	23
2. DIAGNOSTIC .....	31
<b>B. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT.....</b>	<b>34</b>
1. HISTOIRE ET EVOLUTION THERAPEUTIQUE.....	34
2. TRAITEMENT DE LA LMC EN 2020 EN FRANCE : LES ITK BCR-ABL1 .....	36
3. AUTRES OPTIONS DE TRAITEMENT : .....	50
<b>PARTIE 3 : DELIVRANCE DES ITK BCR-ABL ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE LMC .....</b>	<b>53</b>
<b>A. MODALITES DE DELIVRANCE DES ITK BCR-ABL.....</b>	<b>54</b>
<b>B. GESTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>55</b>
1. PHARMACOCINETIQUE .....	55
2. INTERACTIONS MAJEURES.....	55
<b>C. GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES .....</b>	<b>58</b>
1. EFFETS SECONDAIRES COMMUNS A TOUS LES ITK .....	58
2. EFFETS SECONDAIRES SPECIFIQUES DE CHAQUE ITK .....	61
<b>D. GESTION DE L'OBSERVANCE .....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>75</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Différent temps de la prise en charge d'un cancer en France (12) .....	14
Figure 2. Les différentes cibles des anticancéreux (19).....	18
Figure 3. Hématopoïèse, A.Fernandes 2015.....	22
Figure 4. Translocation (9;22) et formation du chromosome Philadelphie (28) .....	24
Figure 5. La protéine ABL1 (28).....	25
Figure 6. La protéine BCR (28).....	25
Figure 7. Variants du transcrit de fusion BCR-ABL1 en fonction des points de cassure dans le gène BCR (28) .....	26
Figure 8. Voies de la leucémogénèse par BCR-ABL1 (28).....	29
Figure 9. Phases de la LMC en fonction des taux de blastes et basophiles sanguins (critères de l'OMS 2016) (24) .....	31
Figure 10. Phases de la LMC en fonction du taux de blastes et basophiles sanguins (critères ELN 2013) (24) .....	31
Figure 11. Myélogramme montrant une hyperplasie granuleuse et une blastose marquée (34).32	
Figure 12. Caryotype d'un patient présentant un chromosome Ph+ (34) .....	33
Figure 13. Évolution des traitements de la LMC (29).....	36
Figure 14. Mécanisme d'action de l'imatinib (ST571) (21).....	37
Figure 15. Mutations responsables de résistances aux traitements par ITK BCR-ABL1, au niveau du site catalytique de BCR-ABL1 (30).....	39
Figure 16. Stratégie d'utilisation des ITK BCR-ABL1 dans la LMC (21) .....	41
Figure 17. Stratégie thérapeutique en phase chronique (21).....	42
Figure 19. Facteur pronostique de Sokal (28)(44) .....	43
Figure 21. Facteurs pronostiques de Hasford et Eutos (28).....	44
Figure 23. Facteur pronostique ELTS .....	45
Figure 24. Critères de réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire aux ITK BCR-ABL1 (24) .....	45
Figure 25. Réponses aux ITK BCR-ABL1 de première ligne dans la LMC (ELN 2013) (46) ..	46
Figure 26. Stratégie de prise en charge d'une suspicion de LMC (46) .....	49
Figure 27. Effets indésirables propres à chaque ITK BCR-ABL1 .....	62

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ABL** : Abelson  
**ADN** : Acide désoxyriboucléique  
**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
**ALAT** : Alanine aminotransférase  
**ALD** : Affection de Longue Durée  
**Anti-H2** : Anti Histaminique H2  
**AOMI** : Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs  
**ARN** : Acide ribonucléique.  
**ASAT** : Aspartate aminotransférase  
**ATP** : Adénosine Triphosphate  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**BCR** : Breakpoint Cluster Region  
**BOM** : Biopsie Ostéomédullaire  
**CDK** : Cyclin Depend Kinase  
**CLCC** : Centre de Lutte Contre le Cancer  
**CSH** : Cellule Souche Hématopïétique  
**CYP** : Cytochrome  
**DHFR** : Dihydrofolate Réductase  
**EGFR** : Epithelial Growth Factor Receptor  
**ELN** : European Leukemia Net  
**EPH** : Ephrine  
**EPO** : Érythropoïétine  
**GVHD** : Graft Versus Host Disease  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HLA** : Human Lekocyte antigen  
**HTA** : Hypertension Artérielle  
**IDE** : Infirmière Diplômée d'État  
**IDEC** : Infirmière Diplômée d'État Coordinatrice  
**INCa** : Institut National du Cancer  
**IFN-  $\alpha$**  : Interféron alpha  
**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
**IV** : IntraVeineuse  
**kDa** : Kilo Dalton  
**LAL** : Leucémie Aigüe Lymphoïde  
**LAM** : Leucémie Aigüe myéloïde  
**LDH** : Lactate Déshydrogénase  
**LMC** : **Leucémie** Myéloïde Chronique  
**MDR** : Multi Drug Resistance  
**MGG** : May-Grünwald Giemsa  
**mUI** : milli-Unité Internationale  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor  
**Ph+** : Chromosome Philadelphie  
**PPS** : Programme Personnalisé de Soins  
**Rb** : Protéine du rétinoblastome  
**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
**RCyC** : Réponse Cytogénétique Complète

**RcyP** : Réponse Cytogénétique Partielle  
**RHC** : Réponse Hématologique Complète  
**RMC** : Réponse Moléculaire Complète  
**RMM** : Réponse Moléculaire Majeure  
**RQ-PCR** : PCR quantitative  
**RT-PCR** : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction  
**SCF** : Stem Cell Factor  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor  
**VO** : Voie Orale



## INTRODUCTION

Le cancer est une maladie pour laquelle, malgré une augmentation de la survie au cours des dernières années, l'incidence reste très élevée. De par ses conséquences économiques, sociales et psychologiques, elle représente un enjeu majeur de santé publique nationale et mondiale. En 2018 en France, on recense 382 000 nouveaux malades du cancer et 157 400 décès (1). Les stratégies de lutte pour le dépistage et la prévention font du cancer une priorité de la politique de santé en France, en témoignent les trois plans cancers qui se succèdent depuis 2003. Leurs objectifs principaux sont d'offrir à chacun le même droit d'accès au dépistage et à la prise en charge de la maladie, tout en offrant un parcours de soin individualisé à partir de protocoles validés (2). Pour ce faire, certains patients se voient proposer une partie de la prise en charge à domicile, grâce à l'émergence de traitements de chimiothérapie par voie orale, disponibles à l'officine, limitant ainsi les contraintes liées à l'administration d'un traitement en milieu hospitalier. Bien que la qualité de vie du patient apparaisse souvent comme améliorée, l'utilisation de ces nouveaux traitements met en exergue d'autres problématiques telles que l'observance, l'apparition d'effets indésirables, et la continuité du parcours de soin entre la ville et l'hôpital. Le pharmacien d'officine semble alors, de par son accessibilité, se positionner comme l'un des acteurs principaux de l'accompagnement et du soutien des patients et de leur entourage face une maladie à fort retentissement moral et physique (3).

La première partie de cette thèse sera consacrée aux généralités épidémiologiques et au parcours de soin du patient atteint de cancer en France. Enfin seront abordées de façon plus spécifique la cancérogenèse dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), la physiopathologie de cette maladie et la place des chimiothérapies orales dans sa prise en charge. Pour terminer, seront abordés les principaux enjeux de la délivrance d'une thérapie anticancéreuse ciblée par voie orale : celle des inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1, par le rappel de la prise en charge des effets secondaires de telles thérapeutiques et du risque d'interactions médicamenteuses. Des outils d'aide à la dispensation des ITK ABL-1 seront proposés pour sécuriser l'acte pharmaceutique et pour ainsi ancrer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de LMC.

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE CANCER ET PRISE EN CHARGE DU  
PATIENT CANCEREUX EN FRANCE

## A . E p i d é m i o l o g i e

La multiplication et le renouvellement cellulaire sont des mécanismes physiologiques indispensables à la formation et à la pérennité d'un être humain. Ils interviennent tout au long de la vie pour la création, la réparation et le remplacement des cellules, plus petites entités constitutives des tissus et organes. Un équilibre étroit existe donc entre la prolifération cellulaire et la mort programmée. La durée de vie de la cellule varie en fonction de son type, de sa localisation et de son rôle physiologique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): « Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales, qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce que l'on appelle des métastases » (4).

Dans le monde en 2018, on recense environ 18 millions de nouveaux patients atteints de cancer, plaçant ainsi la mortalité de cette pathologie en seconde position, derrière les maladies cérébro-vasculaires. Les deux sexes confondus, le trio de cancers dont la prévalence est la plus élevée sont le cancer des poumons, puis celui du sein, pour terminer par le cancer colorectal. Le cancer est alors responsable de 9,5 millions de décès(5). En France métropolitaine en 2018, on dénombre 382 000 nouveaux cas de cancer dont 204 600 masculins et 177 400 féminins. Même si cette incidence est en augmentation dans les deux sexes depuis 1980, on considère globalement cette dernière comme stable depuis les années 2000 du fait du vieillissement de la population, du développement de méthodes de diagnostic et de dépistage, et de la prévention, engendrant des modifications du mode de vie et de l'environnement de la population. En 2018, les cancers les plus fréquents chez la femme sont le cancer du sein, suivi du cancer colorectal et des cancers pulmonaires. Chez l'homme, on observe une plus grande incidence du cancer de la prostate, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Malgré une mortalité annuelle en baisse chez les deux sexes entre 2010 et 2018 de 0,7% chez l'homme et de 2% chez la femme, le cancer est toujours responsable de 157 400 décès en France métropolitaine en 2018, dont 67 800 femmes pour lesquelles le cancer de sein est en tête de la mortalité par cancer et 89 600 hommes, le cancer du poumon ayant été le plus meurtrier. Ces augmentations de survie et du nombre de nouveaux cas s'accompagnent naturellement d'une augmentation de la prévalence totale des cancers en France métropolitaine en 2018 de l'ordre de 3,8 millions (1)(6). Si l'on s'intéresse à la situation régionale, on estime à 36 939 le nombre moyen de nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année en Nouvelle-Aquitaine entre 2007 et 2016, ce qui représente environ 10,4% de l'incidence nationale. Le nombre moyen de décès annuel par cancer sur cette même période en Nouvelle-Aquitaine est estimé à 16 219, soit 10,6% des décès métropolitains par cancer. La région ne présente donc pas de différence par rapport à la France

métropolitaine en terme d'incidence et de mortalité, et ce pour les deux sexes. On note cependant, en moyenne, une légère sous-incidence chez l'homme (-1%) et une sous-mortalité chez les deux sexes (-1% chez l'homme et -2% chez la femme) (7).

Ce « mal du siècle », représente un véritable enjeu de santé publique de par sa fréquence, son coût et ses répercussions physiques et psychologiques. Depuis 2003, l'Etat renforce son engagement dans la lutte contre le cancer avec la mise en place du premier Plan Cancer sous Jacques Chirac. Actuellement, le Plan Cancer 2014-2019 s'axe principalement sur la mobilisation des acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de son entourage. Parmi les 17 objectifs du plan actuel, ressortent surtout le désir de réduire les inégalités face à la maladie en mettant l'accent sur le dépistage précoce, la prévention et la réduction de l'exposition aux facteurs de risque (notamment le tabagisme). La mise en place d'une prise en charge personnalisée est un point majeur de ce plan, même si cette dernière s'inscrit dans un parcours de soin global et standardisé, garantissant la continuité des soins et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Il s'agit aussi de promouvoir l'innovation, les évolutions thérapeutiques et technologiques par des investissements financiers (8). Le dernier rapport annuel de l'Institut National du Cancer (INCa) relate une réalisation de 90% des objectifs du plan 2014-2019 (9).

## B. Parcours de soin

### 1. Premier temps : annonce de la suspicion du cancer

Un cancer peut être suspecté lors d'un examen clinique ou d'imagerie évocateur, ainsi qu'à la suite de résultats biologiques anormaux. Sa découverte a souvent lieu de façon fortuite au cours d'examens de routine conduits par le médecin traitant, le spécialiste en imagerie médicale, le biologiste ou le spécialiste d'organe en lien avec le médecin généraliste du patient (10). L'annonce de la suspicion du cancer, à ce stade, constitue l'étape initiale permettant de préparer le patient au temps éventuel d'annonce du diagnostic à la suite d'examens complémentaires. Ce premier temps de l'annonce a souvent lieu en cabinet de ville et doit être réalisé sans temps d'attente, par le médecin qui effectue l'examen ou par le médecin prescripteur. Comme toutes les étapes du dispositif d'annonce, le premier temps de la prise en charge du patient cancéreux doit être préparé et se faire en présence de ce dernier, en reprenant les éléments diagnostiques de façon compréhensible. Le médecin doit se montrer à l'écoute, empathique et rassurant afin d'établir une relation de confiance avec le patient. Cela permettra de jauger le niveau d'information de ce dernier, ce qu'il est capable d'entendre, et d'apporter les réponses à ses questions. Il est également important d'exposer au patient la suite de la prise en charge avec la confirmation diagnostique nécessitant souvent des examens médicaux supplémentaires, par l'écriture d'une lettre de liaison adressée à une équipe spécialiste d'un centre de lutte contre le cancer (CLCC) ou d'un hôpital (11).

### 2. Second temps : annonce de la confirmation du diagnostic de cancer

La consultation et confirmation du diagnostic se fait donc au sein d'un établissement autorisé pour le traitement du cancer disposant des technologies nécessaires au diagnostic, et relève du médecin spécialiste d'organe ou de l'oncologue. Comme pour l'annonce précédente, le médecin doit se montrer rassurant, et informer au mieux le patient, sans pour autant banaliser le diagnostic. Il exposera au patient la suite de la prise en charge en planifiant le prochain rendez-vous pour une proposition thérapeutique définitive faisant suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (12). Dans le même temps, il peut lui présenter les différents intervenants de santé susceptibles d'améliorer ou de maintenir sa qualité de vie (kinésithérapeutes, infirmier(e)s, psychologues, groupes de soutien, réseaux de santé de proximité) (13). Il peut aussi évoquer à ce stade-ci les éléments pronostiques et les différentes options thérapeutiques envisagées (12). La décision d'informer ses proches appartient uniquement au patient, et le médecin doit lui demander

l'autorisation de le faire, chaque fois que cela est possible. Le refus d'informer la famille peut être noté dans le dossier médical (14).

### 3. Troisième temps : proposition thérapeutique

Suite à la RCP à visée diagnostique ou thérapeutique, composée d'au moins trois médecins de spécialités différentes, la proposition thérapeutique la plus personnalisée et adaptée au malade lui est exposée. Ceci peut être fait de façon concomitante à la confirmation diagnostique si la RCP a eu lieu en amont. Les professionnels impliqués peuvent être, en plus de l'oncologue, des radiothérapeutes, chirurgiens, anatomopathologistes (12). Le médecin de ville peut également être sollicité au même titre que des diététiciens, kinésithérapeutes et autres professionnels paramédicaux. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la RCP se définit comme regroupant « des professionnels de santé de différentes disciplines et dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science » (15). La stratégie thérapeutique s'inscrit dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au malade, avec les coordonnées des professionnels de santé qui pourront l'accompagner durant son traitement et les éventuels soins de support dont il peut bénéficier ; il permet d'avoir une vision globale de la prise en charge. Il s'agit de répondre aux éventuelles questions du malade qui peut aussi demander un second avis s'il le souhaite (12).

Les principales catégories de traitements discutées en RCP dans la prise en charge des cancers sont la chirurgie, la radiothérapie, les traitements de chimiothérapie, d'hormonothérapie, d'immunothérapie et les thérapie ciblées. La stratégie peut être néo adjuvante, adjuvante, curative ou palliative. Le choix de cette dernière dépendra de facteurs intrinsèques au cancer selon son type, son stade et du patient (co-morbidités, état général, âge, motivation) (16)(17).

### 4. Quatrième temps : Accompagnement et lien ville-hôpital

Il permet au malade ainsi qu'à ses proches d'être écoutés par les soignants de leur choix suite à la mise en place du traitement (infirmier(e), manipulateur d'électroradiologie médicale, médecin de ville, pharmacien de ville). Ils sont capables d'appréhender leur niveau d'information et de repérer les éventuelles difficultés, afin de compléter et d'explicitier les informations médicales reçues.

Dans le but de garantir la continuité des soins, le médecin dispose de l'ensemble des informations diagnostiques et thérapeutiques du patient et met en place le dispositif d'affection de longue durée

(ALD). Si le patient a identifié un pharmacien d'officine, le diagnostic lui aura également été adressé en amont afin qu'il puisse accompagner le patient durant les temps d'annonces anxiogènes. Le pharmacien de ville fait partie d'un des acteurs de proximité les plus accessibles, il peut ainsi détecter et anticiper les besoins en soin de support, en coordination avec le médecin traitant (11) (figure 1).

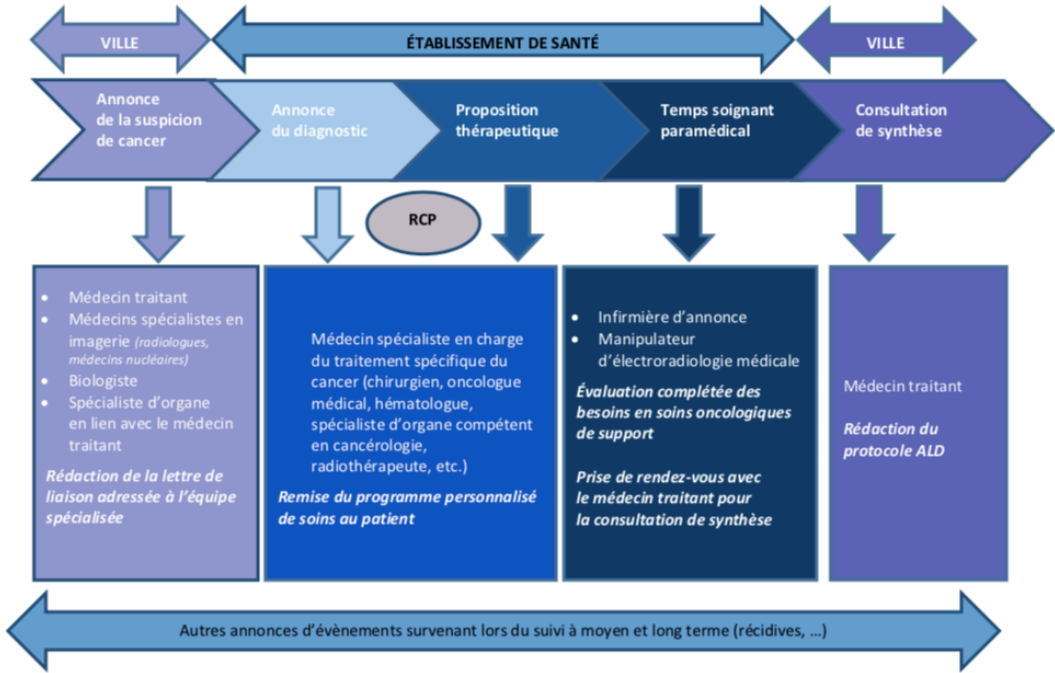


Figure 1. Différent temps de la prise en charge d'un cancer en France (12)

## C . T r a i t e m e n t s

Le traitement des cancers consiste souvent en l'association de plusieurs stratégies, notamment de chirurgie ablative, ou de radiothérapie à visée réductrice, associées à de la chimiothérapie ou polychimiothérapie. Cela requiert donc une pluridisciplinarité.

### 1. La Chirurgie

Elle consiste en un traitement loco-régional des cancers solides, lorsque cela est possible, par l'exérèse des tissus tumoraux et d'une marge de tissus sain, voire d'un organe complet, ainsi que d'un curage axillaire, afin de s'assurer de l'absence d'un reliquat cancéreux. Elle est alors curative ou de réduction tumorale (16).

### 2. La radiothérapie

La radiothérapie constitue également un traitement local et peut être utilisée seule ou en plus de la chirurgie (pré-, per- ou post-opératoire). Elle consiste en la stérilisation des cellules cancéreuses via des rayonnements ionisants de haute énergie ou provenant de sources radioactives (15)(16). L'action est directe par altération atomique au niveau de l'ADN, ou indirecte par la génération d'espèces réactives de l'oxygène et de radicaux libres qui agissent ensuite avec la matière (18).

Elle se fait soit de manière externe après repérage de la localisation exacte de la tumeur par imagerie, afin d'épargner les tissus voisins, soit de façon plus invasive à l'image de la curiethérapie (l'insertion de matériels radioactifs dans le tissu tumoral) ou de la radiothérapie métabolique qui consiste en l'injection d'une substance radioactive associée à un vecteur qui se fixe préférentiellement sur un tissu pour le détruire. La radiothérapie peut être utilisée en pré-, per- ou post-opératoire.

### 3. La chimiothérapie

Si la chirurgie et la radiothérapie sont des traitements utilisés pour traiter les cancers au niveau locorégional, la chimiothérapie ainsi que les traitements ciblés sont essentiels pour traiter les cancers disséminés et réduire les risques de rechute après une ablation tumorale ou après une radiothérapie



ciblée. Elle permet aussi une réduction de la mortalité. Les molécules sont utilisées par voie injectable intraveineuse (IV) ou orale, et sont systémiques.

Il existe deux types de chimiothérapies : cytotoxique, qui interfère avec le déroulement du cycle cellulaire et entraîne la mort tumorale, et cytostatique qui cible un mécanisme pour bloquer le cycle d'évolution naturel de la cellule, aboutissant à l'arrêt de la prolifération à dose non toxique et à un retard de croissance tumorale. La chimiothérapie cytostatique est souvent utilisée en synergie avec une chimiothérapie cytotoxique, plus agressive, car non spécifique des cellules cancéreuses. Cette dernière se compose de médicaments à index thérapeutique étroit et très actifs sur les cellules à fort taux de renouvellement telles que les cellules du tractus digestif, de la moelle osseuse, cutanées, génitales et composant les phanères. Ceci explique les effets secondaires les plus connus (nausées, vomissements, diarrhées, mucites, alopecie, anémie, thrombopénie, leucopénie, infertilité). La chimiothérapie peut être utilisée à visée néo-adjuvante, adjuvante ou radiosensibilisante (19).

Les médicaments cytotoxiques agissant au niveau de l'ADN

- Les agents alkylants se fixent de façon covalente à l'ADN et inhibent sa transcription et sa réplication. Ce sont les anticancéreux les plus anciens représentés par les moutardes azotés (cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil, ifosfamide), les organoplatines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), les nitroso-urées (lomustine, fortémustine) (16)(19)(20).
- Les agents intercalants qui entraînent des cassures mono ou bicaténaires en s'insérant entre deux bases adjacentes et empêchent la transcription et la réplication de l'ADN. Ce sont les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine). Ce sont aussi les inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotécan, topotécan) et de la topoisomérase II (étoposide) qui inhibent l'action de ces deux enzymes essentielles pour supprimer les sur-enroulements des brins d'ADN lors de la réplication) (17).
- Les antimétabolites qui inhibent la synthèse de l'ADN en s'insérant de manière frauduleuse parmi les bases nucléotidiques. Ce sont des analogues des bases puriques (fludarabine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine), pyrimidiques (5-fluoro-uracile, capecitabine, gemcitabine, azacytidine). Ainsi qu'en empêchant leur synthèse de novo en inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR), à l'image les antifolates (méthotexate, raltitrexed) (17).

Les médicaments cytotoxiques agissant en inhibant la mitose : les agents du fuseau

- Les alcaloïdes de la pervanche (vinca-alcaloïdes) qui inhibent le mécanisme de la polymérisation de la tubuline constituant les microtubules durant la mitose. Ce sont la vinblastine, la vincristine, la vinorelbine (17).
- Les taxanes extraits de If qui eux inhibent la dépolymérisation des microtubules durant la mitose (docétaxel et paclitaxel) (17).

#### 4. Les thérapies ciblées

Ce sont des médicaments qui perturbent le métabolisme cellulaire tumoral en ciblant spécifiquement des récepteurs tumoraux suractivés, des facteurs de croissance et des voies de signalisation cellulaire. Ce sont des inhibiteurs de tyrosine kinase, certains anticorps monoclonaux, des inhibiteurs du protéasome (15)(17).

##### a. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les tyrosines tyrosines kinases, quelles soient des récepteurs ou qu'elles soient intra cytoplasmiques sont apparues comme des cibles potentielles importantes en cancérologie en raison de leur rôle dans la prolifération cellulaire. Elles peuvent être présentes au niveau des cellules tumorales mais également au niveau des structures endothéliales vasculaires, participant à la formation de néo-vaisseaux dans l'angiogenèse. Les principales cibles ayant abouti au développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont BCR-ABL (imatinib, dasatinib), les récepteurs de la famille de human epidermal growth factor HER (erlotinib utilisé dans les formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules) , les récepteurs au PDGF et au VEGF (sunitinib, sorafénib)(17).

##### b. Les anticorps monoclonaux

On trouve dans cette catégorie les inhibiteurs de facteurs de croissance : par exemple l'anticorps monoclonal bevacizumab qui bloque l'angiogenèse tumorale (anti-VEGF). Panitumumab (anti-EGFR) est utilisé dans les cancers colorectaux métastatiques KRAS positifs et empêche la fixation d'EGF sur son récepteur en l'internalisant (17).

Il existe aussi des anticorps monoclonaux ciblant des antigènes: Rituximab se lie spécifiquement à l'antigène CD20 exprimé sur 95% des lymphocytes B des lymphomes non hodgkiniens et entraîne leur apoptose par liaison du fragment Fc de l'anticorps à des effecteurs immunitaires. Le CD 20 est aussi la cible de l'ofatumumab qui induit la mort cellulaire par activation du complément et recrutement de lymphocytes NK (Natural Killer) (17).

Dans les cancers du sein HER2 positifs, trastuzumab bloque le récepteur surexprimé HER2 (15)(figure2)(17).

On trouve également dans les anticorps monoclonaux des traitements dits d'immunothérapie. Le but de l'immunothérapie est de stimuler les défenses immunitaires de l'organisme face aux cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines. Cette technique est utilisée en association avec d'autres traitements de chimiothérapie. Les molécules utilisées en immunothérapie sont par exemple le nivolumab, le pembrozulimab ou l'ipilimumab (16).

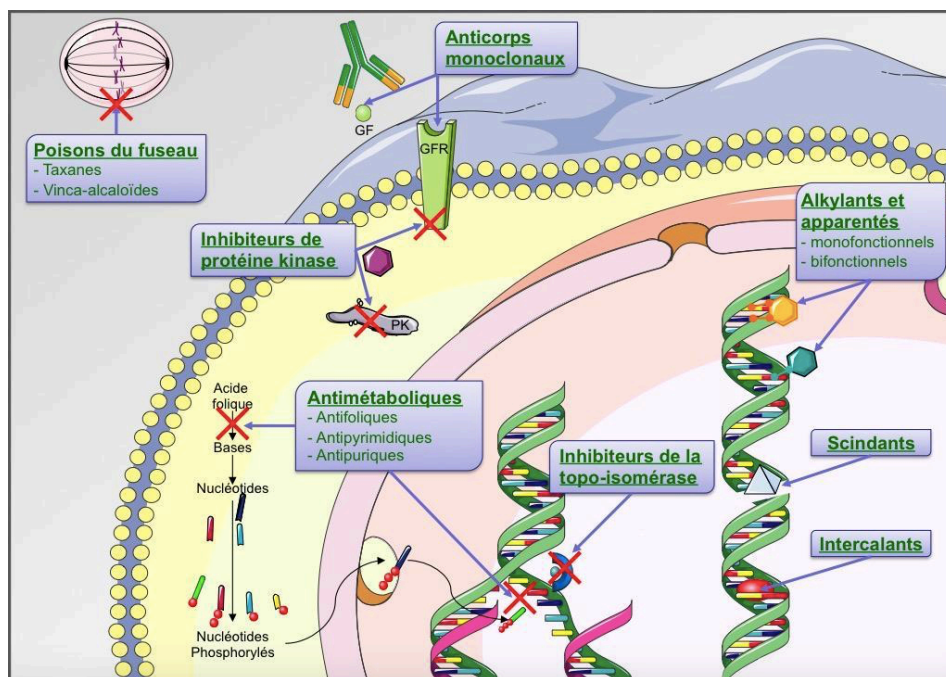


Figure 2. Les différentes cibles des anticancéreux (19)

## 5. L'hormonothérapie

Elle est utilisée dans les cancers hormono-dépendants (prostate, sein) dans lesquels la fixation des hormones telles que les estrogènes, la progestérone et la testostérone sur leurs récepteurs provoque une hyper prolifération cellulaire. Ces traitements d'hormonothérapie consistent souvent en des anticorps monoclonaux qui bloquent les récepteurs suractivés aux hormones (tamoxifène qui agit comme antagoniste des récepteurs aux estrogènes dans le cancer du sein hormono dépendant) ou qui bloquent la sécrétion hormonale (blocage de la testostérone dans le cancer prostatique).

## 6. Traitements anticancéreux par voie orale

Dans de nombreux cas, la stratégie thérapeutique incluant de plus en plus fréquemment un traitement anticancéreux administré par voie orale (VO), parfois possible à domicile. Il peut s'agir de molécules cytotoxiques :

- Agents alkylants : chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®), cyclophosphamide (ENDOXAN®), melphalan (ALKERAN®), procarbazine (NATULAN®)
- Anti-métabolites : fludarabine (FLUDARA®), méthotrexate, capécitabine (XELODA®)
- Inhibiteurs de topoisomérase : topotécan (HYCAMTIN®), étoposide (CELLTOP®)
- Poisons du fuseau mitotique : vinorelbine (NAVELBINE®)
- Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Mais la grande majorité des chimiothérapies per os arrivées sur le marché depuis le début des années 2000 sont des thérapies ciblées. Elles représentent d'ailleurs 78% des traitements cancéreux par voie orale. Ces dernières s'administrent pendant plusieurs années, contrairement aux molécules cytotoxiques qui s'administrent par cycles sur quelques semaines.

Si l'utilisation de molécules anticancéreuses par VO a permis d'améliorer de façon significative la qualité de vie de patients, évitant ainsi l'administration des traitements à l'hôpital, la fréquence d'effets indésirables comme leur gravité ne restent pas moins équivalents ceux rencontrés avec l'administration de chimiothérapies par voie intraveineuse (IV). De plus il existe un risque de non-observance et de banalisation de la chimiothérapie car le patient se trouve seul face à la gestion de son traitement. La mise en place de ce genre de prise en charge à domicile nécessite une coordination étroite entre l'hôpital et la ville. Tous les anticancéreux par voie orale sont soumis à une prescription hospitalière et leur dispensation, lorsque cela est possible, peut se faire par le

pharmacien d'officine. Afin de faciliter le partage d'informations entre les professionnels impliqués dans son suivi et optimiser sa prise en charge, il est d'ailleurs souhaitable que le patient désigne la pharmacie dans laquelle il souhaite se procurer le traitement. Le pharmacien se verra alors remettre des informations sur la molécule utilisée et sur la prise en charge du patient, en amont de la première délivrance. De plus, le pharmacien comme le médecin de ville et l'IDE, le cas échéant, disposent de contacts de l'équipe de primo-prescription qui doit être tenue au courant en cas d'effet indésirable ou autre soucis de tolérance ou d'observance.

Il est important que le pharmacien puisse avoir accès aux informations médicales relatives au patient, notamment via son dossier pharmaceutique, afin d'optimiser l'analyse des interactions médicamenteuses. Il conseille également sur les modalités d'organisation de prise des traitements, en s'aidant d'un calendrier de prise si besoin. Il donne des consignes quant à la conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage. Le pharmacien d'officine représente souvent le premier recours pour le patient sous chimiothérapie per os à domicile.

## PARTIE 2 : LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

## A. Généralités et épidémiologie

La LMC est une hémopathie maligne caractérisée par une anomalie de multiplication des cellules de la lignée myéloïde. C'est une maladie appartenant à la catégorie des syndromes myéloprolifératifs (SMP) chroniques, décrits comme la manifestation d'une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique multipotente et se manifestant par une hyperplasie non contrôlée de la lignée granuleuse au niveau de la moëlle osseuse, avec *in fine*, un passage **des précurseurs des granuleux** (myéloblastes promyélocyte, myélocytes, métamyélocytes) dans le sang : appelée la myélémie (21).

L'hématopoïèse normale se déroule dans la moelle osseuse des os longs et des os plats tout au long de la vie adulte, et aboutit à la production de cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules souches multipotentes se différencient tout d'abord soit en progéniteurs de la lignée lymphoïde CFU-L, soit en progéniteurs de la lignée myéloïde CFU-GM. Les progéniteurs se différencieront en fonction de leur lignée, en précurseurs soit myéloïdes (comme par exemple en myéloblastes promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes) à l'origine de la formation des polynucléaires (granulocytes); soit lymphoïdes (lymphoblastes, prolymphocytes) pour donner les lymphocytes B, T et NK (figure 3). Les cellules différenciées matures passeront ensuite dans la circulation sanguine et constitueront le compartiment sanguin (23).

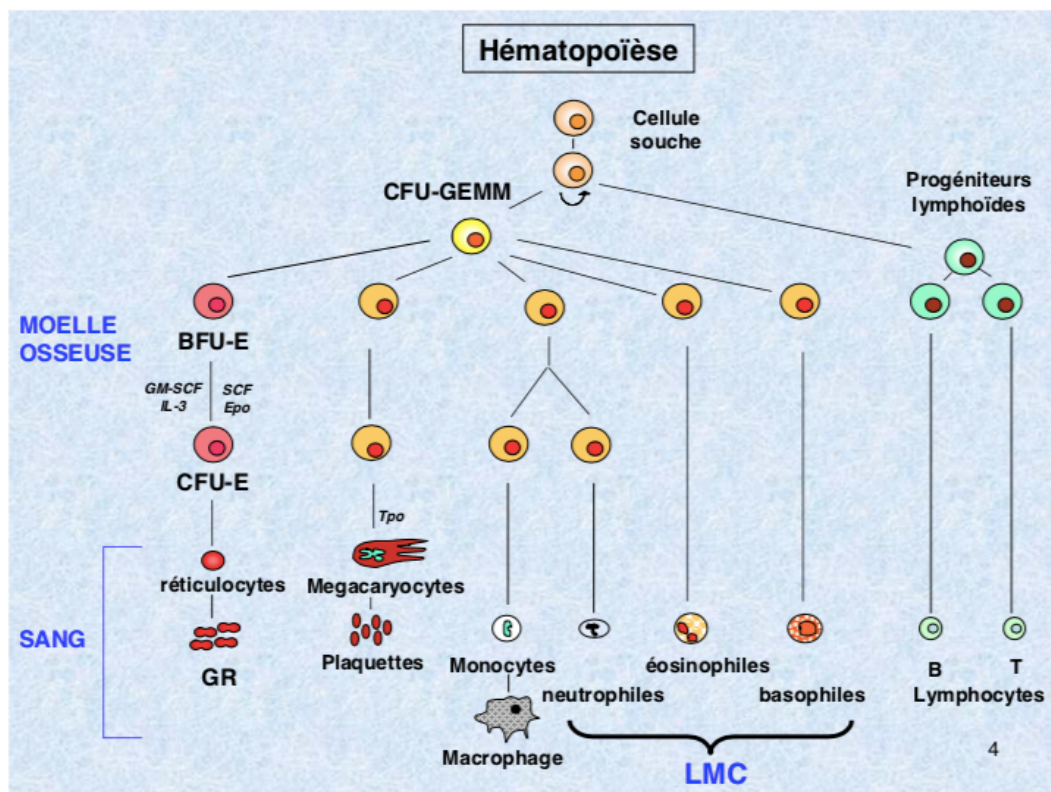


Figure 3. Hématopoïèse (23)

La LMC est d'évolution lente et se caractérise par une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique de la lignée granuleuse, sans blocage de la maturation. La myélémie se caractérise par la présence anormale des précurseurs granuleux à tous les stades de différenciation (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes), ainsi qu'un fort taux de polynucléaires, témoins de l'hyperplasie granuleuse (24).

Bien qu'étant le SMP le plus fréquent, la LMC reste une maladie rare avec une incidence d'environ 600 à 1000 cas par an en France. Elle peut se rencontrer à tout âge mais est très rare en pédiatrie, représentant 2 à 5% des leucémies de l'enfant, et l'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une prédominance masculine de 1,4 hommes pour une femme. La prévalence augmente rapidement en raison d'une survie en augmentation depuis l'émergence de thérapies ciblées (25).

Sur l'année 2018 en France métropolitaine, on estime à 872 le nombre de nouveaux cas, dont 480 hommes. Le taux d'incidence standardisé mondial était de 1 pour 1000 chez l'homme et de 0,8 pour 1000 chez la femme. L'âge médian au diagnostic cette année-là, en France, était de 61 ans chez l'homme et 62 ans chez la femme. Les taux d'incidence étaient maximaux entre 75 et 79 ans pour les deux sexes. L'évolution de l'incidence chez les deux sexes entre 1990 et 2018 est stable, quel que soit l'âge (26).

## 1. Physiopathologie

La LMC se caractérise par une anomalie cytogénétique constamment présente chez les cellules souches de la lignée myéloïde : la translocation (9 ; 22) (q34 ; q11) entre le bras long du chromosome 9 en position q34 et le bras long du chromosome 22 en position q11). Cela aboutit à la formation d'un chromosome 22 raccourci et anormal, le chromosome Philadelphie (Ph+) possédant donc un gène hybride *BCR-ABL1* (BCR se situant initialement sur le bras long du chromosome 22 et ABL sur le bras long du chromosome 9). (figure 4)(27). De cette anomalie chromosomique découle donc l'hybridation du segment C-terminal du gène *ABL-1* (Abelson) avec le segment N-terminal du gène *BCR*, sur le chromosome 22. L'oncogène *BCR-ABL1* possède une activité tyrosine kinase constitutive responsable de la leucémogénèse.



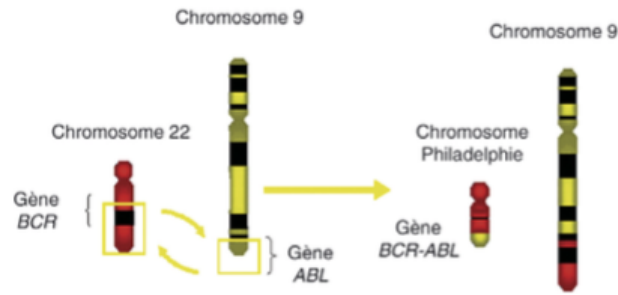


Figure 4. Translocation (9;22) et formation du chromosome Philadelphie (28)

### Le gène et la protéine ABL-1

Ce gène en position 9q34 code pour une protéine ABL1 d'environ 145 kDa. Il se compose de 11 exons et sa transcription débute soit au niveau de l'exon 1a, soit au niveau de l'exon 1b. La protéine myristolée produite à partir de l'exon 1b aura une localisation membranaire, tandis que celle produite à partir de l'exon 1a (majoritaire) se trouvera au niveau nucléaire. La protéine ABL1 se divise en domaines SH (Src homology), SH1 porte l'activité tyrosine kinase qui se retrouve au niveau du transcrit de fusion BCR-ABL-1, SH2 régule négativement SH3 qui est lui-même un régulateur positif de SH1 (figure 5). Sa conformation consiste en un enchaînement d'hélices  $\alpha$  et de feuillets  $\beta$  formant la boucle P au niveau de laquelle se fixe le groupe phosphate de l'ATP, la boucle C responsable de la phosphorylation des substrats et la boucle A essentielle à l'activation de la protéine. En effet ABL-1 est physiologiquement inactive et le site de fixation de l'ATP inaccessible de par une forte interaction entre les domaines SH2, SH3 et le domaine kinase ainsi que par l'existence du groupement d'auto-inhibition myristol N-terminal sur la protéine contenant l'exon 1b, qui disparaît sur le transcrit de fusion BCR-ABL-1 contribuant à une activation permanente. Les changements de conformation de tous ces groupements ainsi que de la boucle A est nécessaire à l'activation de cette protéine kinase. Localisée dans le cytoplasme, ABL-1 a physiologiquement un rôle dans la prolifération et la croissance cellulaire, alors que dans le noyau elle a un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire (28)(29).

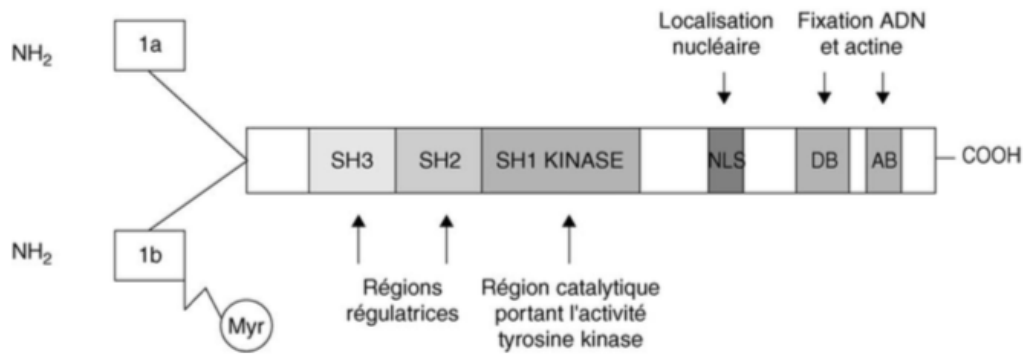


Figure 5. Représentation schématique de la protéine ABL1 (28)

### Le gène et la protéine BCR

Il se situe donc en position 22q11 et code pour une protéine d'expression ubiquitaire de 160 kDa jouant un rôle dans le cycle cellulaire. La protéine BCR, se trouve dans le cytoplasme des cellules lorsqu'elles ne sont pas en cycle et en périphérie chromosomique durant la mitose. Elle a une activité sérine-thréonine kinase impliquée dans la phosphorylation du substrat Bap-1 et du gène BCR. Dans la translocation (9 ;22), elle est responsable de l'activité kinase constitutive du transcrite de fusion, par son domaine 1B qui permet la dimérisation du dit transcrite (figure 6)(28). Il est également à noter que BCR est capable s'activer par auto transphosphorylation.

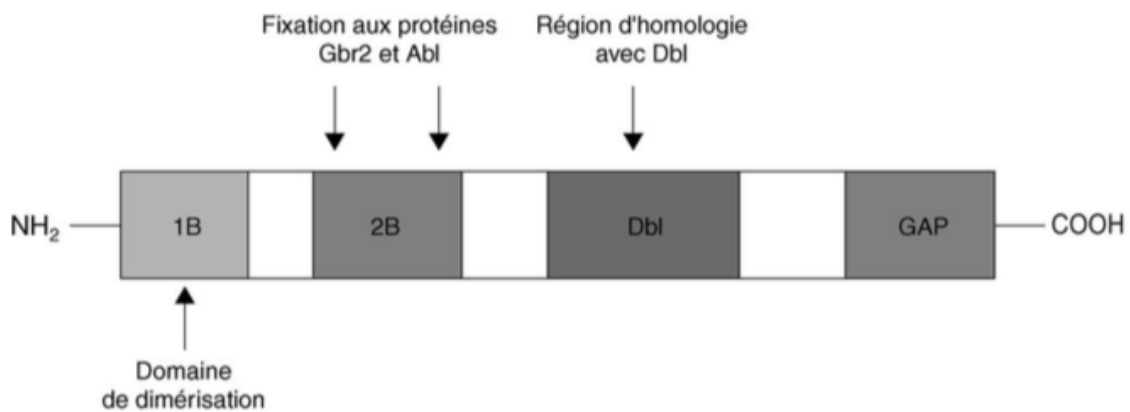


Figure 6. Représentation schématique de La protéine BCR (28)

### Les variants BCR-ABL1

En cas de translocation (9; 22) (q34 ; q11) il est à noter que le point de cassure sur le gène ABL1 se situe dans 95% des cas entre les exons 1a et 1b et que des gènes hybrides et transcrits de fusion légèrement différents peuvent apparaître en fonction de la localisation du point de cassure sur le gène BCR, donnant possiblement naissance à trois variants de BCR-ABL1. Ce point de cassure se

trouve dans 95% des cas dans la région M-BCR (réarrangements b3a2 et b2a2) aboutissant à la transcription d'une protéine de fusion p210 BCR-ABL de 210 kDa. De façon plus rare, (0,4% des LMC) la cassure peut se faire dans la région m-BCR (réarrangement e1a2), créant une protéine de fusion p190 BCR-ABL-1 de 190 kDa impliquée majoritairement dans les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) à chromosome Ph+ *de novo*. Il arrive aussi, dans moins de 0,1% des LMC, que cette cassure ait lieu dans la région  $\mu$ -BCR (réarrangement e19a2 aboutissant à une oncoprotéine de 230 kDa impliquée dans moins de 1% des LMC, p230 BCR-ABL-1 (30) (figure 7).

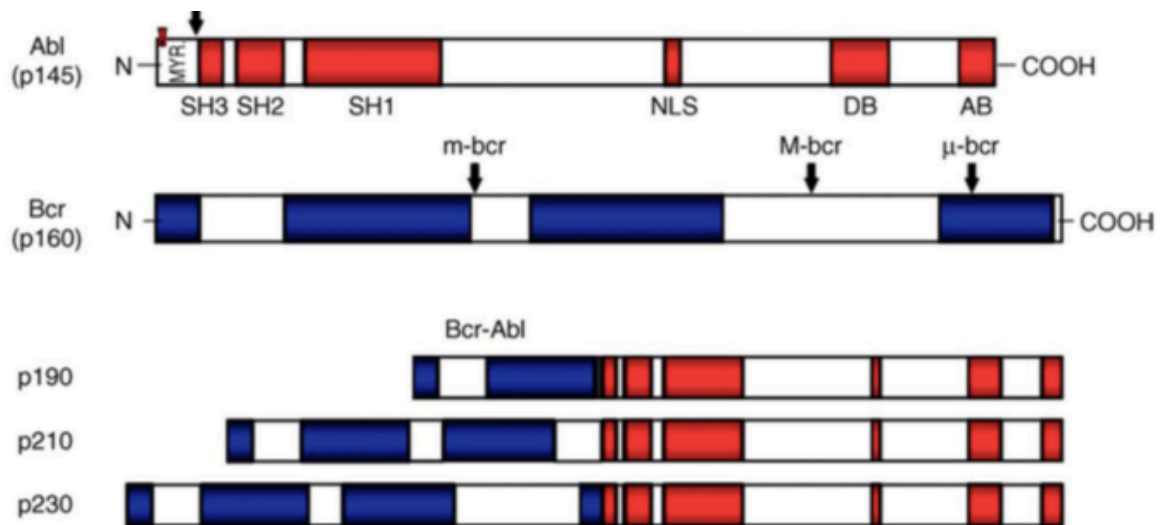


Figure 7. Variants du transcrit de fusion BCR-ABL1 en fonction des points de cassure dans le gène BCR (28)

### La leucémogénèse

Les caractéristiques acquises par des cellules leucémiques dans la LMC font alors écho aux propriétés décrites dans les « Hallmarks of cancer » (31) applicables aux cellules malignes des cancers solides, on retrouve (figure 8) :

- Une autosuffisance par activation de signaux mitotiques :

La première caractéristique de la cellule cancéreuse est sa capacité à maintenir une prolifération chronique. La multiplication de la cellule et son entrée dans la phase G1 du cycle cellulaire sont régies par une stimulation des facteurs de croissance provenant de l'environnement extracellulaire. La fixation de ces facteurs sur leurs récepteurs déclenche une cascade de signalisation entraînant la transcription de gènes qui codent pour des protéines de la voie mitogène telles que des cyclines. Les cellules cancéreuses acquièrent la possibilité de se multiplier indépendamment de signaux de

prolifération extérieures, produisant leurs propres facteurs de croissance et sur-exprimant leurs récepteurs membranaires. Cela aboutit à la création d'un feedback positif et à la prolifération accrue de la cellule : la stimulation proliférative autocrine. Toutefois, on note que certaines cellules cancéreuses peuvent, indépendamment d'une production autocrine de facteurs de croissance, augmenter leur production en récepteurs transmembranaires et envoyer des signaux aux cellules environnantes afin qu'elles produisent plus des facteurs de croissance en réponse (31). La cellule cancéreuse peut aussi devenir totalement indépendante de la stimulation par des facteurs de croissance lorsque la voie mitogène en aval du récepteur est constitutivement active, de par une mutation oncogène, transmettant en permanence un signal prolifératif. Ces cellules s'auto-suffisent et leurs divisions ne dépendent plus de la fixation membranaire de ligands provenant des cellules voisines (31)(32). C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la lignée granuleuse dans la LMC de par la présence de la protéine de fusion BCR-ABL1 possédant une activité tyrosine kinase constitutive, induisant une stimulation permanente des voies de transduction du signal intra cellulaire (JAK/STAT, RAS/MAP Kinase, PI3 Kinase/AKT et MYC), par phosphorylation d'un grand nombre de substrats aboutissant à une prolifération cellulaire permanente. En effet l'autophosphorylation de la tyrosine 117 de la protéine BCR-ABL1 amène à l'activation de la voie de signalisation Ras par fixation de la protéine Grb-2 qui se lie à Sos ou encore la fixation des substrats de BCR-ABL1 Shc et Crkl respectivement sur SH2 et SH3 permettant également cette activation permanente de Ras. La seconde voie possible est celle de la JAK kinase par la phosphorylation, via BCR-ABL1 et Grb-2, des protéines STAT5, ou encore de la voie des PI3 kinases et d'AKT induisant un signal prolifératif anti-apoptotique (28).

- Une résistance aux facteurs anti-prolifératifs

Il est à noter qu'à la manière des signaux mitogènes, de nombreux facteurs antiprolifératifs sont produits dans l'environnement cellulaire afin de maintenir l'homéostasie. Ces facteurs se lient aux récepteurs transmembranaires de la cellule saine et initient une cascade intracellulaire d'inhibition de la croissance, forçant la cellule à être quiescente en phase G0 ou à sortir du cycle cellulaire et à initier un état de différenciation post-mitotique, au détriment des propriétés prolifératives. Presque tous les signaux antiprolifératifs sont canalisés au niveau de la protéine Rb au point de restriction et au niveau de p53. La mutation de gènes suppresseurs de tumeurs peut entraîner la perte de fonction de ces deux protéines garantes de l'équilibre du cycle cellulaire (31). L'oncoprotéine BCR-ABL1 modifie l'activité de telles protéines protectrices du génome et de réparation de l'ADN, de même qu'elle participe à la destruction des facteurs antiprolifératifs Abi-1 et 2 qui sont physiologiquement inhibiteurs de l'activité kinase de la protéine ABL1 (28).

- Une résistance à l'apoptose

L'apoptose ou « mort programmée de la cellule » est un mécanisme physiologique de suicide de la cellule, indispensable à la pérennité d'un organisme. Au cours de son existence, elle subit des dommages et des stress (oxydation, variations de pH, radiations) qui peuvent mener à des dommages et à sa lyse, menaçant l'intégrité des tissus environnants par la propagation du contenu cytoplasmique nocif. L'apoptose permet alors une fragmentation du noyau et des éléments du cytosquelette puis leur exocytose vésiculaire avant d'être phagocytés par les macrophages. Également, lorsque l'ADN ne peut être réparé en phase S, on observe une induction de l'apoptose via l'action du gène suppresseur de tumeur p53, « gardien du génome » (33).

L'apoptose implique l'intervention de senseurs et d'effecteurs selon deux voies, induisant toutes deux l'action d'enzymes protéolytiques, les caspases : la voie extrinsèque de l'apoptose est activée par le signal de fixation de Fas ligand sur son récepteur membranaire, tandis que la voie intrinsèque intervient en réponse à un signal intracellulaire de l'apoptose (variation de pH ou du taux d'oxygène), et la libération de signaux pro-apoptotiques (32)(33).

En addition à de fortes capacités prolifératives, la cellule tumorale développe une capacité d'échappement à l'apoptose. En effet, les mutations peuvent favoriser l'expression de protéines inhibitrices de l'apoptose et, au contraire, diminuer l'expression de protéines pro-apoptotiques. Dans le cas de la LMC, les voies de signalisation sur-activées PI3 Kinase et RAS permettent l'inactivation par phosphorylation de la protéine Bad pro-apoptotique et l'hyperactivation de BCL-2 anti-apoptotique. Cela aboutit au blocage du relargage du cytochrome C par la mitochondrie et donc l'inactivation de la voie des caspases (28).

- Une capacité d'invasion tissulaire

Les cellules cancéreuses sont capables de désactiver l'expression d'intégrines et autres molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans les contacts intercellulaires qui ont pour rôle d'envoyer des signaux inhibiteurs de croissance lorsqu'il existe un contact direct entre deux cellules d'un tissu (33). Par exemple les cellules épithéliales sont immobiles car liées entre-elles ainsi qu'à la matrice extracellulaire (MEC) par une protéine suppresseur de tumeur, la E-cadhérine, présente au niveau des jonctions de leur membrane basale. Dans les cancers solides, les cellules tumorales acquièrent la capacité de déjouer la production de telles molécules et de produire des métalloprotéines détruisant la membrane basale, il n'y a ainsi plus d'inhibition de prolifération par contact cellulaire et par liaison à la membrane basale, permettant l'invasion tissulaire.

Dans la LMC on observe également une altération de l'adhésion cellulaire à la MEC par la dérégulation d'intégrines ( $\beta 1$ -intégrine) au niveau des CSH leucémiques, levant l'inhibition proliférative par contact cellulaire. De plus, il est décrit une phosphorylation massive par BCR-ABL1 de protéines impliquées dans cette dérégulation, telles que la paxilline, la talline, Crkl.

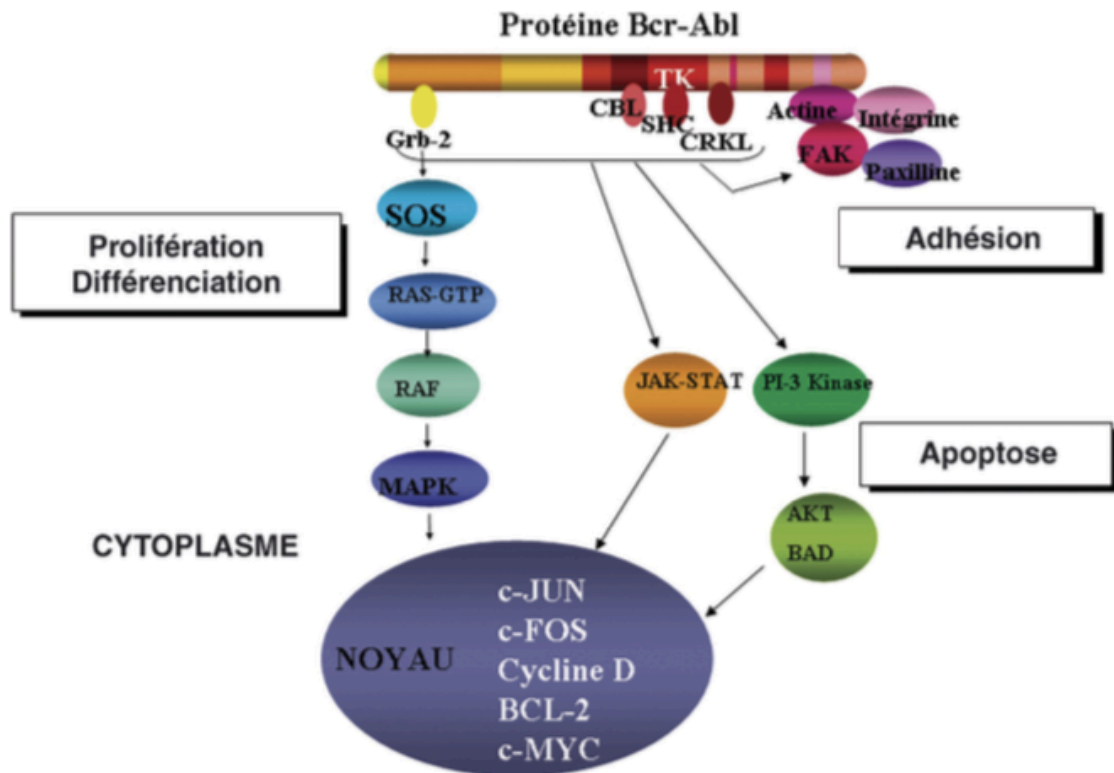


Figure 8. Voies de la leucémogénèse par BCR-ABL1 (28)

Sur le plan clinique, la LMC est d'évolution lente et chronique avec trois phases en l'absence de traitement, selon les critères de l'OMS 2016 (figure 9) :

- **La phase chronique** d'installation progressive dure 5 à 10 ans en moyenne :

C'est à ce stade que sont diagnostiqués plus de 95% des patients dont la plupart est asymptomatique (50%). À l'hémogramme, on trouve une hyperleucocytose supérieure à 50 G/L, voire 100 G/L, avec une polynucléose neutrophile, basophile et éosinophile. Les plaquettes sont augmentées pour la moitié des patients (thrombocytose), de façon parfois importante (supérieure à 800 G/L). La myélémie se situe entre 30 et 60% avec une prédominance de métamyélocytes, myélocytes et de quelques promyélocytes et myéloblastes. Le myélogramme témoigne d'une hyperplasie globale de la lignée granuleuse, de la présence de nombreux mégacaryocytes de taille réduite, d'une érythroblastopénie avec moins de 10% d'érythroblastes. Le pourcentage de blastes

médullaires permet de définir la phase de la leucémie et est inférieur à 15% à ce stade. Bien que l'état général soit conservé, on peut noter certains signes cliniques inconstants en fonction des malades à ce stade : une légère splénomégalie quasi constante, une anémie normochrome normocytaire arégénérative très modérée, voire absente, avec une hémoglobine comprise entre 11 et 13 g/dL (21)(24)(29).

- **La phase accélérée**, transitoire dure de 3 à 12 mois :

En plus des signes décrits précédemment, l'hémogramme montre une augmentation de l'hyperleucocytose avec un taux de basophiles supérieur à 20%, et 10 à 19% de blastes dans la moelle et/ou le sang. Au niveau de la clinique, il y a une splénomégalie, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une asthénie et une perte de poids. La cytogénétique montre parfois des anomalies supplémentaires au chromosome Ph+, comme des trisomies du chromosome 8 (21)(24)(29).

- **La phase blastique** d'acutisation en Leucémie Aigüe (LA) de mauvais pronostic :

Cette phase est marquée par une aggravation clinique, une insuffisance médullaire et un taux de blastes supérieur à 20% dans la moelle. Dans 2/3 des cas, on a une acutisation en LAM (LA myéloïde) et dans 1/3 des cas, une acutisation en LAL (LA lymphoïde) (21)(24)(29).

	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Proportion de blastes Sg* ou MO**	<10%	10-19%  (thrombopénie <100 G/L sans lien avec le traitement ou thrombocytose >1000 G/L)	≥20%  (prolifération blastique extramédullaire, sauf rate) et grands amas blastiques à la BOM)
Proportion de basophiles Sg*	10-15%	≥20%	

\*Dans le sang      \*\*Dans la moelle osseuse

Figure 9. Phases de la LMC en fonction des taux de blastes et basophiles sanguins (critères de l'OMS 2016) (24)

Il existe une classification selon des critères biologiques établis par un groupe d'experts européens du traitement de la LMC, l'European Leukemia Net (ELN) (figure 10).

	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase blastique
Proportion de blastes Sg* ou MO**	<15%  et <30% de blastes + promyélocytes  (thrombocytémie >100 G/L)	15-29%  et/ou >30% de blastes + promyélocytes avec <30% blastes  (thrombopénie <100 G/L sans lien avec le traitement)	≥30%  (prolifération blastique extramédullaire, sauf rate)
Proportion de basophiles Sg*	<20%	≥20%	

\*Dans le sang      \*\*Dans la moelle osseuse

Figure 10. Phases de la LMC en fonction du taux de blastes et basophiles sanguins (critères ELN 2013) (24)

## 2. Diagnostic

Dans plus de la moitié des cas, la découverte se fait de façon fortuite à l'hémogramme en l'absence de symptômes. Par la suite, une ponction sternale est réalisée afin de procéder à des examens cytologique (le myélogramme) et cytogénétique (le caryotype). Les examens indispensables au diagnostic de LMC sont donc :

- Un hémogramme montrant une hyperleucocytose (>100 G/L dans 50% des cas) et une polynucléose franche (>20 G/L) sur deux numérations formule sanguines (NFS) consécutives en l'absence d'autre étiologie évidente telle qu'une infection ou que le tabagisme, une anémie normochrome normocytaire modérée et enfin une thrombocytose. Une myélémie de 30 à 60% est observée et est proportionnelle à la leucocytose (28).



- Un myélogramme montrant une hyperplasie de la lignée granuleuse à tous les stades de maturation sans anomalie morphologique (21)(28)(figure 11). Le myélogramme est réalisé pour déterminer le stade de la LMC grâce au taux de blastes et correspond à un frottis de moëlle osseuse coloré au MGG (May-Gründwald Giemsa).

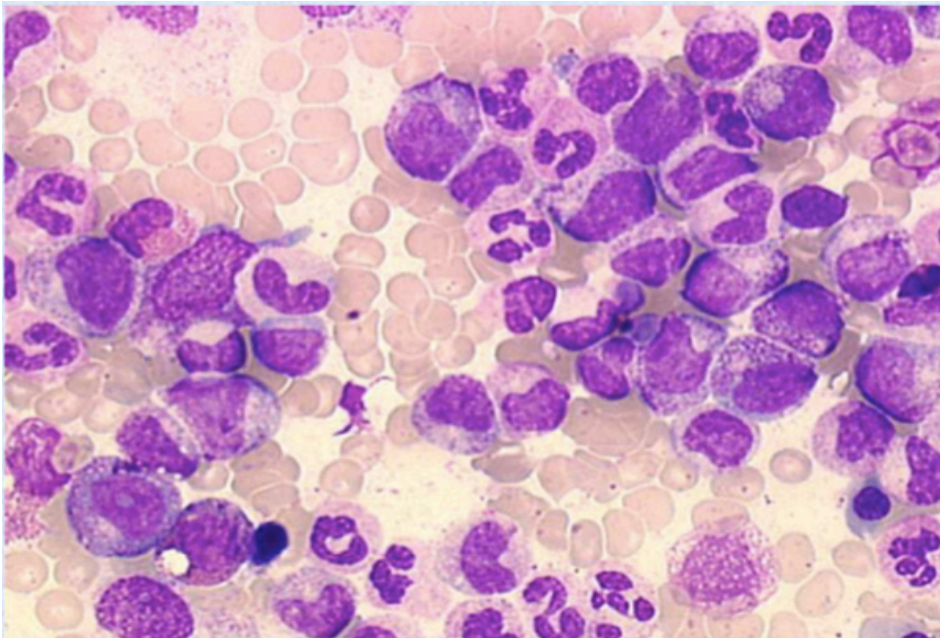


Figure 11. Myélogramme montrant une hyperplasie granuleuse (34)

En plus de ces deux examens, le diagnostic nécessite une recherche cytogénétique et une détection du transcrite de fusion via deux examens, afin de confirmer le diagnostic de LMC :

- Le caryotype permet la détection du chromosome Ph<sup>+</sup> présent dans 95% des cas, on observe alors un chromosome 22 raccourci (figure 12). Il peut être nécessaire de faire une FISH (hybridation in situ par fluorescence) afin de détecter les fusions non observables au caryotypage (dans 5% des cas le Ph<sup>+</sup> est masqué à cause d'une insertion 3' ABL1 submicroscopique dans le chromosome 22), sur les chromosomes ou les noyaux lors de l'interphase. (21)(28).

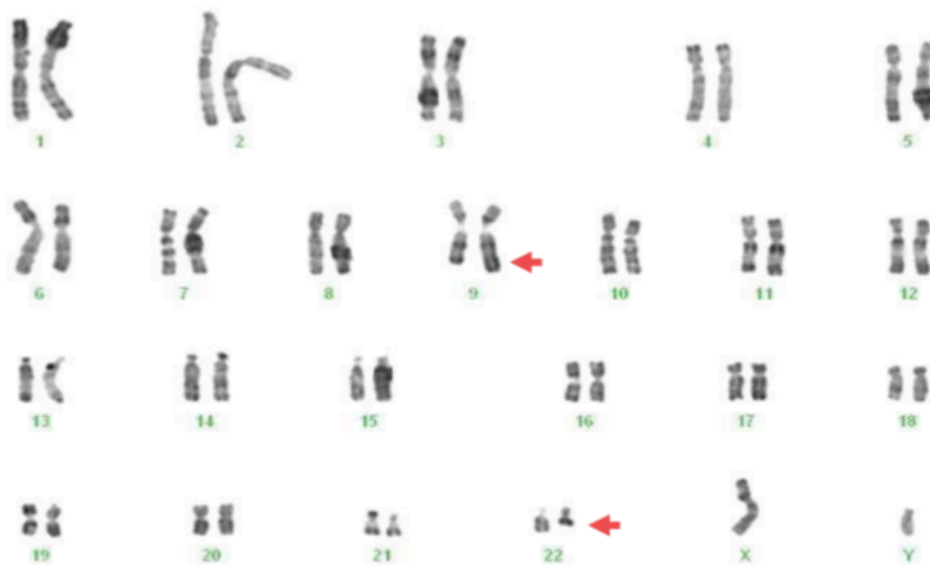


Figure 12. Caryotype d'un patient présentant un chromosome Ph+ (34)

- Un examen de biologie moléculaire : une RT-PCR montrant la présence de transcrits BCR-ABL1 sur les cellules sanguines ou médullaires. Elle consiste en la transcription inverse de l'ARN des globules blancs totaux après extraction, en ADNc (ADN complémentaire) puis son amplification à l'aide de différentes amorces. La migration des transcrits amplifiés sur gel d'agarose permet ensuite de déterminer leur taille et donc leur type en fonction du point de cassure sur BCR. Lors de la mise en place d'un traitement, une PCR quantitative (RT-qPCR) nécessaire au suivi de la maladie, elle permet de quantifier les transcrits BCR-ABL1 dans les cellules leucémiques et donc la réponse au traitement. On détermine alors le nombre de cycles d'amplification PCR nécessaires à la détection du transcrit de fusion (cycle seuil). Ce nombre de cycles est inversement proportionnel au log du nombre de copies initial. Les résultats sont donnés en ratio du nombre de copies BCR-ABL1 par rapport au nombre de copies du gène de contrôle qui est souvent ABL1 dans le même volume d'échantillon (21)(28).

Plus de 95% des patients sont diagnostiqués en phase chronique, 1,6% en phase accélérée et 1,4% en phase blastique. Des examens complémentaires peuvent montrer une hyperuricémie qui témoigne du catabolisme cellulaire, une LDH sérique augmentée ainsi que la vitamine B12 (jusqu'à 10 fois la normale) par augmentation de la transcobalamine 1, synthétisée par les granulocytes (24).

## B. Prise en charge et traitement

### 1. Histoire et évolution thérapeutique

La LMC a été découverte aux alentours des années 1865 et sa prise en charge a beaucoup évolué au cours du siècle. En effet, le premier traitement de référence consistait en l'administration d'arsenic pour sa capacité à réduire le taux de leucocytes. Cependant cette thérapeutique n'entraînait aucune augmentation de la survie. Pour contrer la splénectomie, jusque dans les années 1960, le traitement empirique était l'irradiation de la rate par radiothérapie, voire la splénectomie. Après la seconde guerre mondiale, la première molécule de chimiothérapie utilisée dans le traitement de la LMC fût le busulfan, à la dose de 1mg/kg/j. C'est un agent alkylant, créant des ponts inter et intra-brins au niveau des bases guanidiques de l'ADN, empêche la réplication de ce dernier. On observait alors des réponses hématologiques complètes (RCH) de l'ordre de 24 à 53%, mais quasi aucune réponse cytogénétique majeure (1 à 2,5%). De par son caractère aplasiant et responsable de stérilités et de fibroses pulmonaires, le busulfan a été rapidement abandonné, après la découverte dans les années 1970, de l'hydroxyurée (hydroxycarbamide), anti-métabolite inhibant la ribonucléase diphosphoréductase cellulaire, et diminuant ainsi la synthèse des acides nucléiques. À la posologie de 40mg/kg/j on pouvait observer une RHC (réponse hématologique complète) dans 39 à 53% des cas, mais surtout un allongement de la médiane de survie et des effets indésirables moins sévères. L'hydroxyurée est parfois encore utilisée pour normaliser le taux de leucocytes et de thrombocytes en attendant la confirmation diagnostique de LMC et un traitement plus ciblé.

Dans les années 1980, on découvre que le traitement par interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) leucocytaire, puis par IFN- $\alpha$  recombinant pégylé (forme retard), donne de meilleures réponses hématologiques et cytogénétiques que celles obtenues avec les deux molécules précédentes, puisque durables chez près d'un tiers des patients avec 60 à 80% de RCH, 40 à 60% de RCyC (réponse cytogénétique complète) et 20 à 40% de RMC (réponse moléculaire complète). Cette cytokine administrée en sous-cutané, à la dose initiale et progressive de 5 MU/m<sup>2</sup>/j (sauf pour la forme retard qui ne nécessite qu'une injection par semaine), exerce une action antiproliférative sur les cellules saines et tumorales par inhibition de la réplication de l'ADN. Bien que son mécanisme d'action antinéoplasique demeure assez méconnu, l'utilisation de l'interféron permet de prolonger la phase chronique et de retarder la crise blastique. Ses effets secondaires sont cependant nombreux : syndrome pseudo grippal, dépression, asthénie, troubles psychotiques, perte de poids, hémolyse, thrombopénie, anomalie du rythme cardiaque, et amènent dans 30 à 50% des cas à une diminution

posologique voire à l'arrêt du traitement. (28)(29) Quelques années plus tard, l'adjonction d'ARACYTINE® (cytarabine) 10 jours par mois à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/j permet d'augmenter la réponse cytogénétique et la survie, en comparaison à l'IFN seul. L'ARACYTINE® est un anti métabolite et son métabolite actif, l'ARA- CTP est un analogue pyrimidique proche de la cytidine mono phosphate et s'intègre dans la fourche d'élongation de l'ADN des cellules en phase S, bloquant ainsi l'intégration des bases nucléotidiques et amenant à l'apoptose. (28)(29)

Plus récemment, l'association de l'IFN- $\alpha$  avec les inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1 (ITK BCR-ABL1) de première et seconde génération décrits ultérieurement ont montré une augmentation des réponses cytogénétiques et moléculaires par rapport à l'ITK seul (35).

En parallèle de l'utilisation de ces molécules, il est assez rapidement remarqué, dans les années 1980, que le seul traitement curatif de la LMC est l'allogreffe de moelle osseuse. L'apparition des thérapies ciblées et précisément des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération représentés par l'imatinib (GLIVEC®), à la fin des années 1990, puis celle des ITK de seconde génération dans les années 2000, révolutionne la prise en charge et la survie des patients atteints de LMC non éligibles à la greffe de moelle osseuse. (29)(36)(figure 13) À la fin de l'année 2000, l'étude IRIS marque ce tournant dans la prise en charge du patient atteint de LMC et résistant : 1106 patients ont été randomisés entre GLIVEC® 400mg et INF- $\alpha$  associé à de l'aracytine, montrant une efficacité supérieure du GLIVEC® en première ligne de traitement. L'étude de cette cohorte montre que les taux de meilleures réponses cumulées augmentent au cours des années chez les patients traités par GLIVEC® : entre le 12<sup>e</sup> et le 60<sup>e</sup> mois, le taux de RCyC passe de 85% à 92%, le taux de RMM (Réponse Moléculaire Majeure) de 40 à 70%. Ainsi chez les patients en rémissions cytogénétique et moléculaire majeure entre 12 et 18 mois, la survie sans progression à 5 ans était de 100% (37)

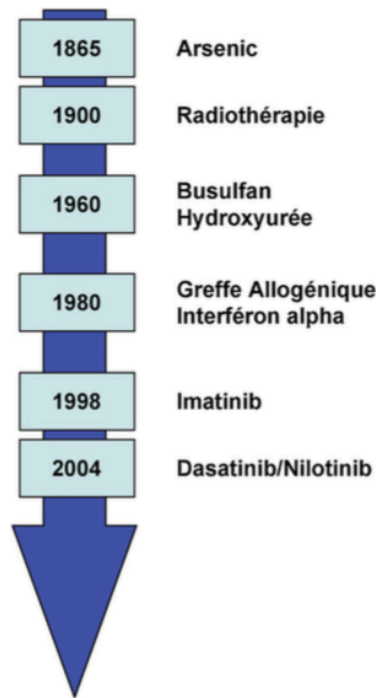


Figure 13. Évolution des traitements de la LMC (29)

## 2. Traitement de la LMC en 2020 en France : les ITK BCR-ABL1

Les protocoles thérapeutiques actuels de l'ELN préconisent l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL (ITK) de première ou seconde génération pour la mise en place du traitement initial, après le diagnostic de certitude. C'est un traitement chronique par voie orale à visée non-curative. Les recommandations ne désignent pas un ITK en particulier, son choix dépend :

- De la tolérance au traitement
- De la réponse au traitement
- Du score pronostic qui prend en compte des paramètres tels que l'âge du patient, le taux plaquettaire, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins.
- Du stade de la LMC
- Des comorbidités associées (diabète, hypercholestérolémie)

### Mécanisme d'action

Les ITK BCR-ABL ciblent la protéine de fusion cytoplasmique BCR-ABL1 à l'activité tyrosine kinase constitutive. En effet, ce sont des inhibiteurs compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de son site catalytique sur la protéine BCR-ABL1 (domaine tyrosine kinase). En se liant à ce dernier, ils empêchent la liaison de la molécule d'ATP qui confère l'activité kinase à la protéine

de fusion. La phosphorylation du substrat ne peut donc pas se faire et l'interaction avec l'effecteur est impossible, la cascade de signalisation intra cellulaire est donc rompue, n'entraînant pas de signal de prolifération (figure 14). La particularité de ces molécules est qu'elles entraînent uniquement l'apoptose des cellules BCR-ABL1 positives, n'affectant pas les cellules saines, d'où leur nom de « thérapies ciblées» par opposition aux molécules de chimiothérapie cytotoxiques (21).

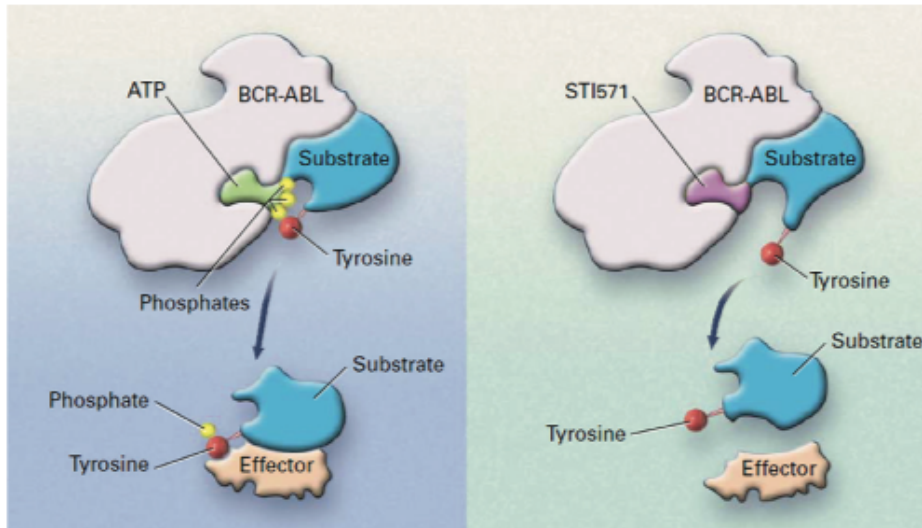


Figure 14. Mécanisme d'action de l'imatinib (STI571) (21)

Dans cette partie, les différents ITK BCR-ABL1 sont présentés de façon succincte, la gestion de leurs effets indésirables ainsi que leurs modalités d'administration seront abordées en détail dans la dernière partie de cette thèse

### **ITK de 1<sup>ère</sup> génération : Imatinib mésylate GLIVEC® (AMM 2002)**

**Pharmacodynamie** : c'est un hétérocycle azoté dérivé de 2-phénylaminopyridine qui inhibe de façon importante l'activité tyrosine kinase d'ABL, des récepteurs au PDGF et au SCF, ce qui implique que c'est une molécule qui peut être donnée pour traiter des tumeurs gastro-intestinales pour lesquelles on observe des mutations activatrices de PDGF et de SCF (38).

**Indications** : c'est le traitement de première intention de la LMC Ph+ de l'adulte et de l'enfant en phase chronique nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme traitement de première intention. Actuellement, il est donné selon l'évaluation du bénéfice/risque de chaque patient, mais préférentiellement chez les patients présentant un score de Sokal favorable, un âge élevé ou des comorbidités. Il est également indiqué chez les enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec de traitement par l'IFN- $\alpha$ , et en phase accélérée et blastique (38)(figure 15).

En phase chronique, on note des RHC chez 98% des patients recevant ce traitement, une RMC pour plus de 85% d'entre eux ainsi qu'une survie à 8 ans autour de 89%.

On peut cependant noter, pour certains patients, une diminution des réponses à l'imatinib au cours du temps, mettant en exergue un phénomène de résistances secondaires au traitement par ITK de première génération. Parfois cette résistance s'observe d'emblée à l'instauration du traitement par imatinib (résistance primaire). Pour ces patients résistants les objectifs de réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire ne sont pas atteints.

Ces résistances au traitement de première génération peuvent s'expliquer par une instabilité génétique des cellules leucémiques et par l'accumulation de mutations amenant à l'amplification ou la surexpression du gène BCR-ABL1 et donc à une augmentation de l'activité tyrosine kinase ; par l'altération de voies de signalisation en aval de la protéine BCR-ABL1 qui amènent à une progression de la maladie (SRC, Ras/Raf/MEK) ; par un défaut d'entrée de l'imatinib dans la cellule ou par une augmentation de son efflux par l'augmentation de l'expression de MDR1 (Multidrug Resistance) qui détermine la synthèse de la glycoprotéine P, protéine d'efflux. Enfin il est important de rappeler qu'un défaut d'observance peut être responsable d'un défaut de réponse au traitement. (30)

La majorité des résistances au traitement par imatinib s'explique cependant par des mutations intervenant au niveau domaine kinase de BCR-ABL1 (site ATP). Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont localisées dans les zones fonctionnelles du domaine tyrosine kinase d'ABL, au sein de la protéine BCR-ABL (exons 4 à 9 d'*ABL1* correspondant aux acides aminés 240 à 500). Les mutations touchant les acides aminés 250, 253, 255 sont localisées au niveau de la boucle P (site de fixation du phosphate de l'ATP), les mutations T315I et F317L dans la zone charnière entre les lobes N et C-terminaux, les mutations en 351, 355 et 359 en amont du site catalytique et les substitutions H396P/R dans la boucle A ou boucle d'activation. (30)(figure 15)

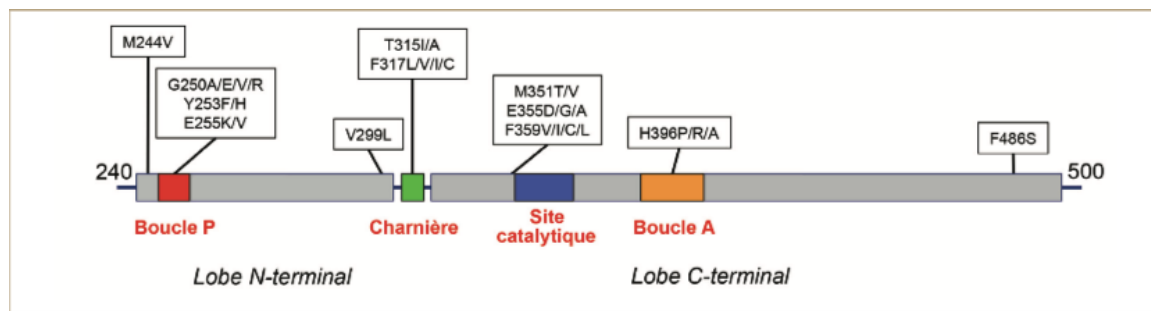


Figure 15. Mutations responsables de résistances aux traitements par ITK BCR-ABL1, au niveau du site catalytique de BCR-ABL1 (30)

Les critères de résistance à l'imatinib sont définis par l'absence de réponse hématologique à 3 mois, l'absence de réponse cytogénétique à 12 mois ou la rechute moléculaire, c'est-à-dire l'augmentation du taux de transcrit BCR-ABL1 en biologie moléculaire. Plusieurs stratégies sont alors envisagées en cas de résistance après recherche mutationnelle et détermination du taux plasmatique résiduel d'imatinib (augmentation de la posologie d'imatinib ou passage à un ITK de seconde génération (ITK-2) représentés par le dasatinib et le nilotinib).

Outre la mutation T315I pour laquelle tous les ITK-2 sont inefficaces, les mutations de la boucle P et la mutation F359V entraînent une résistance au nilotinib et les mutants V299L, T315A et F317L/V sont résistants au dasatinib.

Le ponatinib (ITK de troisième génération) apparaît efficace sur toutes les mutations, y compris sur la substitution T315I. (30)

**ITK de 2<sup>nd</sup>e génération : Dasatinib SPRYCEL® (AMM 2006), Nilotinib TASIGNA® (AMM 2007), Bosutinib BOSULIF® (AMM 2013)**

Ils sont plus puissants que l'imatinib en terme de rapidité et de taux d'obtention de réponse.

### **Dasatinib SPRYCEL®**

Pharmacodynamie : c'est un hétérocycle azoté qui agit sur la protéine BCR-ABL inhibe également l'activité d'autres kinases de la famille SRC, le récepteur  $\beta$  du PDGF et les récepteurs de l'éphrine (EPH). Contrairement à l'imatinib, il se lie aussi bien à la forme active qu'inactive de BCR-ABL. Bien qu'il agisse en présence de mutations créant des résistances à l'imatinib (les mutations de SRC ou de MDR), il n'est pas efficace sur T315I et F 317L (39).

Indications: le dasatinib a une indication dans LMC Ph+ de l'adulte et de la population pédiatrique en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Il peut également s'utiliser en seconde ligne dans



le traitement de la LMC de l'adulte en phase chronique, accélérée ou blastique, après échec ou intolérance des traitements antérieurs incluant l'imatinib. On note qu'en pratique, il est préférable d'utiliser l'imatinib et le nilotinib avant d'avoir recours au dasatinib du fait de sa toxicité pulmonaire (39)(figure 16).

### **Nilotinib TASIGNA®**

Pharmacodynamie : le nilotinib agit, de la même façon que les autres ITK, sur site de liaison à l'ATP de la protéine BCR-ABL, à la différence qu'il est actif sur 32 des 33 formes mutantes du BCR-ABL, ce qui lui confère une puissance, une sélectivité et une efficacité 10 à 50 fois supérieures à celles de l'imatinib. À l'image des deux ITK cités précédemment, il n'est pas actif sur la mutation T315I, et contrairement au dasatinib, est inactif sur les mutations E255 et I253 (40).

Indications : le nilotinib est indiqué dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée de l'adulte et de la population pédiatrique. Les patients déjà traités par imatinib et répondeurs le restent. Il est également indiqué chez les patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique et accélérée, après résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Le nilotinib est prescrit en l'absence de comorbidités (notamment cardiovasculaires), chez les patients plutôt jeunes, et/ou en cas de score de Sokal défavorable.(40) (figure 26)

### **Bosutinib BOSULIF®**

Pharmacodynamie : le bosutinib agit de façon compétitive à l'ATP, sur le site kinase de BCR-ABL, et est également un inhibiteur des kinases de la famille SRC et du récepteur au PDGF de manière minime (41)(figure 16).

Indications : c'est un traitement de troisième ligne, qui a longtemps été hors protocole du fait de ses effets indésirables et uniquement utilisé en phase chronique, accélérée et blastique, chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. Depuis 2019, il peut être utilisé dans la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (41)(42).

### **ITK de 3<sup>e</sup> génération : Ponatinib ICLUSIG® (AMM 2013)**

Pharmacodynamie : de la même façon que les ITK qui l'ont précédé, le Ponatinib est un inhibiteur compétitif de l'ATP au niveau du site catalytique de BCR-ABL, à la différence qu'il est le seul qui possède une triple liaison carbone-carbone, lui conférant une forte affinité pour toutes les protéines

BCR-ABL, y compris pour la forme mutée T315I. C'est donc un pan-inhibiteur de la protéine BCR-ABL. Il est également un inhibiteur multi kinase agissant sur RET, FLT3 et KIT, ainsi que sur les récepteurs aux VEGF, FGF, PDGF. Bien que son efficacité soit inférieure à celles de l'imatinib, du dasatinib et du nilotinib, c'est le seul ITK qui fonctionne sur la mutation T315I (43).

**Indications :** il est indiqué dans les LMC en phases chronique, accélérée ou blastique qui présentent une intolérance ou une résistance au dasatinib ou au nilotinib et dans le cas où un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié. Il est utilisé en première intention chez les patients qui expriment la mutation T315I (43)(figure 16).

### Stratégie d'utilisation des ITK BCR-ABL1

Que l'on soit face à une LMC en phase chronique, accélérée ou blastique la stratégie d'utilisation des ITK reste la même, les posologies pouvant être augmentées en cas de résistance au traitement avant de changer d'ITK et d'emblée en phases accélérée et blastique (21) (figures 16 et 17):

<p><b>ITK BCR-ABL1 de 1<sup>ère</sup> ligne</b></p>	<p>Imatinib (GLIVEC®)</p> <p>OU Dasatinib (SPRYCEL®)</p> <p>OU Nilotinib (TASIGNA®)</p>
<p><b>ITK BCR-ABL1 de 2<sup>nd</sup> ligne (après résistance et/ou intolérance aux ITK de 1<sup>ère</sup> ligne)</b></p>	<p>Bosutinib (BOSULIF®)</p>
<p><b>ITK BCR-ABL1 de 3<sup>ème</sup> ligne (après résistance et/ou intolérance aux ITK de 2<sup>nd</sup>e ligne) et utilisé d'emblée en présence de la mutation T315I</b></p>	<p>Ponatinib (ICLUSIG®)</p>

Figure 16. Stratégie d'utilisation des ITK BCR-ABL1 dans la LMC (21)

Ligne de traitement	Proposition thérapeutique
1 <sup>ère</sup> ligne	Imatinib, dasatinib ou nilotinib
2 <sup>e</sup> ligne, si <u>intolérance</u> à l'ITK de 1 <sup>ère</sup> ligne	Un des 3 autres ITKs ayant l'indication en 1 <sup>ère</sup> ligne
2 <sup>e</sup> ligne, si <u>échec</u> à l'imatinib 1 <sup>ère</sup> ligne	Dasatinib, nilotinib ou bosutinib
2 <sup>e</sup> ligne, si <u>échec</u> au nilotinib 1 <sup>ère</sup> ligne	Bosutinib ou ponatinib Considérer l'allogreffe
2 <sup>e</sup> ligne si <u>échec</u> au dasatinib 1 <sup>ère</sup> ligne	Bosutinib ou ponatinib Considérer l'allogreffe
3 <sup>e</sup> ligne, échec ou intolérance à 2 ITK successifs	Un des autres ITKs non utilisé Le ponatinib est une option importante Allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
En cas de mutation T315I, à tout moment	Le ponatinib est le seul ITK recommandé En cas d'échec, l'allogreffe devra être considérée

Figure 17. Stratégie thérapeutique en phase chronique (21)

En cas d'échec des ITK à des posologies élevées, qui plus est en phases accélérée et blastique, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être envisagée (21).

Indépendamment des recommandations, le choix de l'ITK le plus adapté pour l'initiation du traitement dépend du bilan des comorbidités du patient, et notamment des facteurs de risque vasculaires tels qu'un diabète, une hypercholestérolémie. Le score pronostique du patient est également calculé en fonction de caractères cliniques et biologiques et permet d'ajuster la stratégie thérapeutique.

Le premier score pronostique à avoir été utilisé dans la LMC à partir de cohortes traitées par busulfan et hydroxyurée, est le score de Sokal calculé à partir de l'âge du patient, de la taille de sa rate, du pourcentage de blastes circulants et du taux plaquettaire sanguin (38). Cet indice aboutit à la division des patients en groupes pronostiques qui diffèrent par leur médiane de survie (figure 18).

**Score de Sokal :**

$$\text{Indice} = \exp \{0,0116 (\hat{\text{age}} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$$

Âge : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en  $N \cdot 10^9/L$

Blastes : pourcentage de blastés circulants

**Score de Sokal modifié pour les sujets de moins de 45 ans :**

$$\text{Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22 + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastés circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en  $N \cdot 10^9/L$

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

Score de Sokal	Risque	Médiane de survie
< 0,8	Faible	60 mois
0,8 – 1,2	Intermédiaire	44 mois
>1,2	Élevé	32 mois

Figure 18. Facteur pronostique de Sokal (28)(44)

Les scores pronostiques dans la LMC ont évolué avec l'arrivée de nouveaux traitements. On trouve donc par la suite d'autres scores, tels que le score de Hasford ou Euroscore, plus adaptés aux patients traités par IFN- $\alpha$  (28) ainsi que le score EUTOS (European Treatment and Outcome Study for chronic myeloid leukemia) créé à partir d'études portant sur des patients traités par imatinib en première intention, et dans le but de prédire une RcyC à 18 mois (24)(figure 19).

**Score de Hasford (Euroscore) :**

$$\text{Indice} = [(0,6666 \text{ âge}) + (0,0420 \text{ rate}) + (0,0584 \text{ blastés}) + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \text{ basophiles}) + (1,0956 \text{ plaquettes})] \times 1000$$

Âge : âge en années

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastés : pourcentage de blastés circulants

Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants

Basophiles : 0 si basophilie < 3% et 1 dans les autres cas

Plaquettes : 0 si taux de plaquettes < 1500 10<sup>9</sup>/L et 1 dans les autres cas

**Score d'Eutos :**

$$\text{Indice} = 7 \times \text{basophiles} + 4 \times \text{rate}$$

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Basophiles : pourcentage de basophiles circulants

**Score de Hasford**

Score	Risque	Médiane de survie
≤ 780	Faible	98 mois
781-1480	Intermédiaire	65 mois
>1480	Élevé	42 mois

**Score d'Eutos**

Score	Risque	Survie à 5 ans sans risque de progression
≤ 87	Faible	90%
> 87	Élevé	82%

Figure 19. Facteurs pronostiques de Hasford et Eutos (28)

Le score le plus récemment créé est ELTS (Eutos Long Term Survival) qui permet l'évaluation de l'efficacité de la survie à long terme des patients sous imatinib en première ligne (figures 20).

**Score ELTS :**

$$\text{Indice} = [0,0025 (\text{âge}/10)^3] + (0,0615 \times \text{rate}) + (0,1052 \times \text{blastés}) + [(0,4104 \times \text{plaquettes}/1000)^{-0,5}]$$

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastés : pourcentage de blastés circulants

<u>Score ELTS</u>	<u>Risque</u>
≤ 1,5680	Faible
1,5680 – 2,2185	Intermédiaire
>2,2185	Élevé

Figure 20. Facteur pronostique ELTS

## Réponses et résistances

Les réponses hématologiques, cytologiques et moléculaires, ainsi que la survie, sont meilleures avec les ITK qu'avec les interférons ou le busulfan : les interférons ont montré 40 à 60% de RHC contre 23 à 54% pour le busulfan et 98% pour l'imatinib, et 20 à 40% de réponse cytogénétique majeure contre 1 à 2,5% pour le busulfan et 65% avec l'imatinib (27). De plus, on note une supériorité en terme de tolérance et de qualité de vie, plaçant les ITK à la première place des traitements de la LMC en l'absence de greffe de moelle osseuse. Il existe cependant l'apparition de résistances ou d'échappement au traitement chez certains patients : soit d'emblée résistants à un ITK, ou qui le deviennent secondairement dans 25% des cas. Les résistances secondaires se manifestent par une rechute après une rémission de plusieurs mois. Les échappements au traitement peuvent être le fruit de mutations des acides aminés du site catalytique sur lesquels se fixe l'ITK. La mutation la plus fréquente est T315I (13). Les résistances peuvent également être dues à l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant des kinases de la famille SCR (prononcé « sarc » pour « sarcome »), famille de proto-oncogènes, et à l'hyper expression de l'oncogène MDR (multi drug resistance) (28)(29). Toujours selon les critères ELN 2013 et OMS 2016, les différentes réponses sont évaluées de la façon suivante : par numération formule sanguine toutes les deux semaines jusqu'à réponse hématologique complète, puis tous les trois mois ; par analyse cytogénétique à 3, 6 et 12 mois et enfin par RT-qPCR tous les trois jusqu'à réponse cytogénétique complète (RCyC) puis tous les six mois (24) (figure 21).

<b>Réponse hématologie complète (RHC)</b>	<b>Réponse Cytogénétique (RCy)</b>	<b>Réponse moléculaire (RM)</b>
Absence de splénomégalie Leucocytes <10 G/L Basophiles <5% et absence de myélémie	RCy Partielle : Ph+ = 1 à 35%* RCy Complète : absence de Ph+*	RM Majeure : ratio transcrite BCR-ABL1/ABL1 ≤ 0,1% RM Complète : transcrite BCR-ABL1 indétectable
Suivi tous les 15 jours puis tous les 3 mois	Suivi à 3, 6 et 12 mois, puis tous les 6 mois et enfin une fois par ans	Suivi tous les 3 mois puis tous les 6 mois

\*dans la moelle osseuse

Figure 21. Critères de réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire aux ITK BCR-ABL1 (24)

Ces données hématologiques, cytogénétiques et moléculaires ont permis de déterminer des seuils de réponse et d'échec aux ITK de première et seconde ligne selon des critères internationaux (ELN 2013). On peut ainsi déterminer un échec du traitement par ITK en cas d'absence de RHC 3 mois après l'instauration du traitement, en cas d'absence de RCyP dans les 6 mois et de RCyC dans les 12 mois de traitement. Enfin une RMM doit être observée dans les 18 mois de traitement. De plus, les réponses cytogénétiques et hématologiques doivent rester stables tout au long du traitement (21)(13)(45)(figure 22).

Instauration du traitement	Réponse optimale	Réponse sub-optimale	Échec
3 mois	RHC BCR-ABL1/ABL1 ≤10% et/ou RCyP	RHC BCR-ABL1/ABL1 >10% et/ou Ph+ : 35 à 95%	Pas de RHC et/ou Ph+ >95%
6 mois	BCR-ABL1/ABL1 <1% et/ou RCyC	BCR-ABL1/ABL1 : 1 à 10% et/ou Ph+ : 1 à 35%	BCR-ABL1/ABL1 >10% et/ou Ph+ >35%
1 an	RMM	BCR-ABL1/ABL1: 0,1 à 1%	BCR-ABL1/ABL1 >1% Et/ou Ph+ >0%
18 mois	RMM		Perte de RHC, RCyC, RMM

Figure 22. Réponses aux ITK BCR-ABL1 de première ligne dans la LMC (ELN 2013) (46)

En cas de réponse sub-optimale, des ajustements thérapeutiques peuvent être effectués afin d'éviter l'échec : la posologie de l'ITK peut être augmentée et la surveillance doit être étroite. En cas d'absence d'amélioration, un ITK de seconde ligne devra être utilisé (21)(46).

Face à une situation d'échec, le passage à un ITK de seconde ligne doit être envisagé et une recherche de mutation de BCR-ABL expliquant la résistance aux traitements de première et seconde lignes (T315I) peut être effectuée pour orienter le choix vers un de l'ITK de troisième génération. Les comorbidités du patient devront également être prises en compte. L'échec est associé à un risque de progression de la maladie et de décès (21)(46).

La réponse optimale indique l'efficacité du traitement et l'absence de nécessité d'en changer. À long terme elle représente les meilleurs résultats et une espérance de vie comparable à celle de la population générale, avec possibilité de rémission et d'arrêt définitif du traitement selon des critères très précis (21)(46).

Des essais cliniques (STIM : Stop Imatinib ) ont été menés pour discuter de l'arrêt du traitement par ITK normalement pris à vie, chez les patients aux réponses optimales, montrant une RMC depuis plus de 24 mois. Une rémission dans les 4 ans est alors observée pour environ 40% des patients, laissant rechuter 61% des patients dans les 7 mois après l'arrêt du traitement pour la majorité d'entre eux (21). L'étude européenne EURO-SKI menée chez des patients traités par ITK depuis au moins 3 ans et montrant une réponse moléculaire complète depuis au moins 1 an est la plus récente et montre chez les patients ayant interrompu leur traitement par ITK BCR-ABL1 depuis six mois, une survie globale sans rechute moléculaire de 60%. Dans une cohorte de patients ayant reçu l'imatinib en première intention, l'amélioration de la durée de la RMM est associée à une RMC plus longue avant l'arrêt de l'imatinib et à une durée plus longue du traitement par imatinib (22).

### **Pré-traitement**

Dans les formes très hyperleucocytaires avec une symptomatologie clinique, un pré-traitement par voie orale doit être initié pour contrôler l'hyper métabolisme des acides nucléaires. Il consiste en l'association d'un antinéoplasique : l'hydroxyurée, et d'un hypouricémiant : l'allopurinol. De plus, cette cytoréduction peut être nécessaire pour la certitude diagnostique, avant d'entamer un traitement spécifique (figure 23).

L'Hydrocarbamide/l'hydroxyurée (HYDREA®) : C'est un anti métabolite, antinéoplasique, immunomodulateur cytostatique bloquant la synthèse de l'ADN par inhibition de la ribonucléase diphosphoréductase. Son action est rapide et s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse, inhibant d'abord la granulopoïèse, puis la thrombocytopoïèse et en dernier lieu l'érythropoïèse. Il constitue le traitement de première ligne chez la quasi-totalité des patients atteints de LMC, afin de diminuer la leucocytose pouvant être responsable de complications telles que les leucostases. L'hydroxyurée est utilisée par voie orale, en une ou deux prises par jour à hauteur de 30 à 50 mg/kg/j en traitement d'attaque et de 15 à 30 mg/kg/jour en entretien. Ce traitement est généralement utilisé sur une courte durée de quelques jours, et dans de rares cas de LMC acutisées, à forte dose allant jusqu'à 600 ou 800 mg/j. Le recours à l'allogreffe doit alors être envisagé très rapidement. Les effets secondaires de cette molécule sont fréquemment des macrocytoses, des thrombopénies, des anémies, des troubles digestifs de type ulcère, aphtose, diarrhées, vomissements, anorexie. Au niveau cutané, on peut observer des vascularites et des atrophies cutanées qui peuvent être responsables d'ulcères. La fertilité peut aussi être altérée du fait de la génotoxicité de la molécule (47).



L'allopurinol, quant à lui, est inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme permettant la transformation de l'hypoxanthine en acide urique. Il a donc une action hypo-uricémiante. Dans la LMC, il est indiqué pour la prévention de l'hyperuricémie secondaire au catabolisme massif des cellules malignes, lors de leur lyse. La posologie moyenne utilisée chez l'adulte dans ce cadre là est de 100 mg/j, et s'associe à une hydratation d'au moins deux litres d'eau par jour. Ses effets secondaires fréquents sont des troubles digestifs de type nausées et vomissements, des troubles hépatiques pouvant causer des hépatites avec augmentation des ASAT et ALAT, ainsi qu'une toxidermie qui nécessite une augmentation progressive des doses pour ne pas risquer l'éruption cutanée (48).

Il est à noter qu'un pré-traitement permet un contrôle de la leucocytose mais n'allonge pas la durée de la phase chronique.

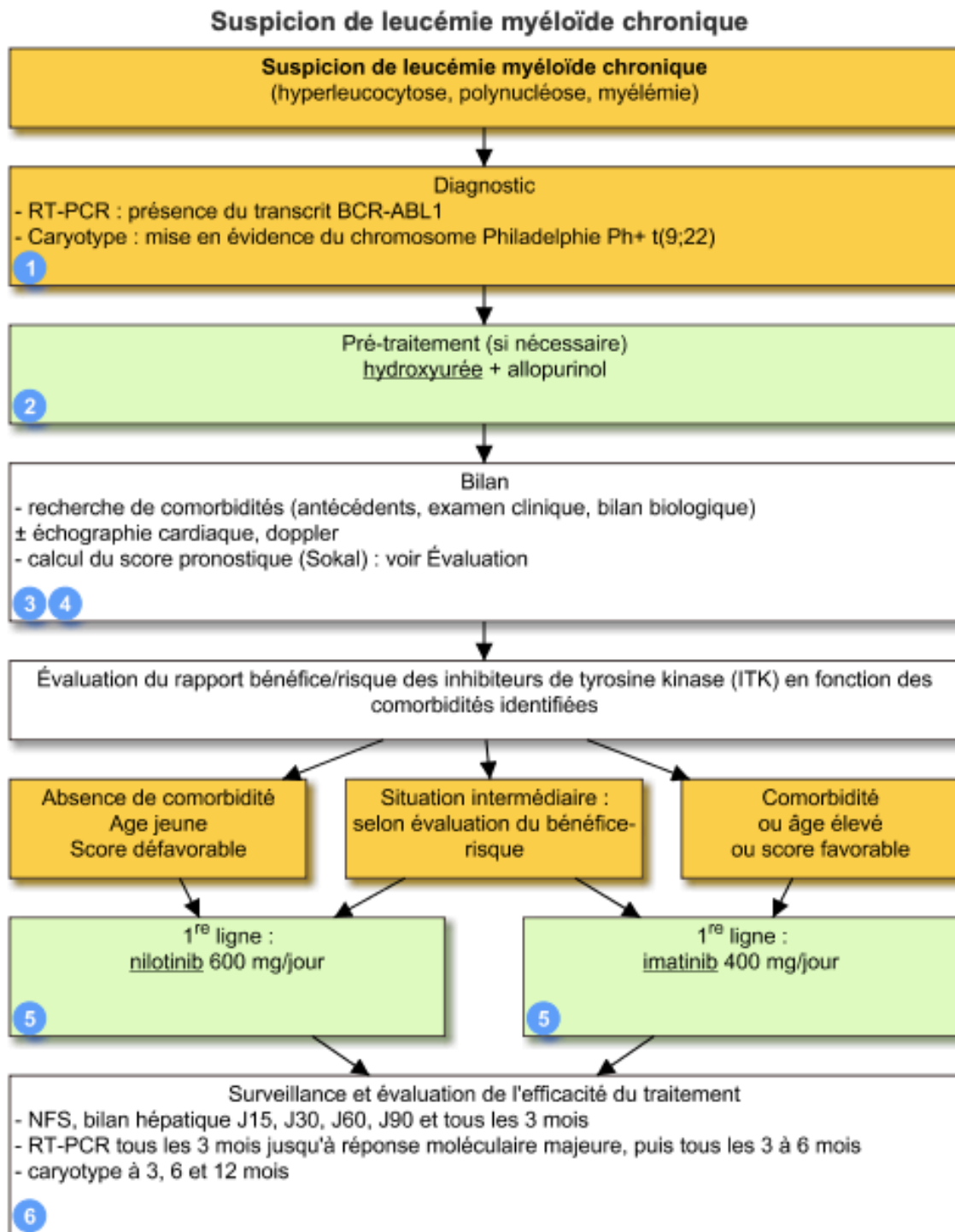


Figure 23. Stratégie de prise en charge d'une suspicion de LMC (46)

### 3. Autres options de traitement :

#### **Allogreffe de moelle osseuse**

En cas de réponses incomplètes ou de rechutes lors de l'utilisation des ITK de première et seconde génération chez les patients en phase chronique, et lorsque cela est envisagé comme une meilleure option chez les patients en phase accélérée et chronique, certains malades peuvent bénéficier d'une transplantation de moelle osseuse. Le taux de guérison varie de 15 à 40% en phase accélérée et de 5 à 20% en phase blastique. La survie globale à 3 ans est de 88% pour les patients greffés en phase chronique, de 94% pour les greffés en phase accélérée et de 59% pour les greffés en blastique. Selon les recommandations ELN de 2013, l'allogreffe est envisagée chez les patients jeunes, en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK ; pour les patients jeunes en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK ; pour les patients jeunes en phase chronique en échec après deux lignes de traitement par ITK, et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK (21)(figure 21).

La greffe allogénique consiste en le prélèvement de moelle osseuse d'un donneur compatible après typage des antigènes d'histocompatibilité (HLA compatible 10/10) afin d'éviter les réactions de rejet ou d'attaque du greffon. Une compatibilité à 100% n'existe que chez les jumeaux homozygotes mais on peut s'en rapprocher au sein d'une fratrie ou de donneurs non apparentés dont les cellules sont antigéniquement proches de celles du receveur. Après administration de facteurs de croissance G-CSF au donneur, un prélèvement sanguin est effectué et une cytophérèse est réalisée : elle consiste en le prélèvement de CSH directement dans le sang par la centrifugation de ce dernier, aboutissant à une séparation des différents éléments du sang en fonction de leur densité et/ou de leur taille. Les cellules souches sont ensuite réinjectées au receveur par voie intraveineuse. Au préalable, le receveur aura subi une aplasie médullaire par chimiothérapie et/ou radiothérapie, c'est le conditionnement myélo-ablatif. Les cellules médullaires anormales retrouvés dans la LMC seront alors détruites et remplacées par les cellules souches saines du donneur, permettant au receveur de produire, à terme, des cellules médullaires et sanguines saines. Le temps de l'aplasie médullaire, le receveur est placé en milieu protégé stérile et est traité en préventif par une antibiothérapie massive. Les complications majeures de l'allogreffe de moelle osseuse sont dues à l'aplasie qui dure entre 2 et 6 semaines, rendant le receveur vulnérable face aux infections bactériennes, virales et fongiques. Il existe aussi des réactions des cellules du greffon contre les cellules de l'hôte (GVHD) de façon aléatoire. Elles sont d'autant plus fréquentes que la compatibilité HLA est faible et que l'âge du receveur est élevé, et se manifeste par un rash, une diarrhée, une atteinte hépatique et justifie un traitement préventif immunosuppresseur (23).

On note qu'il existe également des greffes de moelle autologue, lorsqu'aucun donneur n'est compatible. La moelle osseuse est alors prélevée chez le patient lorsqu'il est en rémission et congelée dans l'éventualité d'une rechute. Elle sera alors réinjectée après un traitement myéloablatif. Enfin, il est aussi possible de greffer uniquement des cellules souches autologues ou allogéniques par recrutement de cellules souches dans la circulation sanguine, après administration de facteurs de croissance et cytophérèse. Les cellules autologues sont également collectées en phase de rémission et recueillies lors d'un prélèvement par circulation extracorporelle (23).

## **IFN-□**

Lorsqu'un traitement par ITK a échoué ou est mal toléré et que la greffe de moelle osseuse ne semble pas envisageable, de par l'éligibilité des patients à cette dernière ou à cause d'une absence de donneur HLA compatible, l'alternative thérapeutique qui se présente est l'utilisation de l'interféron- $\alpha$  2b (INTRONA®) ou de l'interféron- $\alpha$  2a (ROFERON-A®). Bien que ce soit des molécules hautement purifiées obtenues par des techniques d'ADN recombinant, ces deux molécules agissent à la façon des interférons humains en déclenchant, après fixation sur leurs récepteurs cellulaires, des réactions intracellulaires permettant la production d'enzymes. Cette production enzymatique confère l'effet des interférons, à savoir une résistance aux virus et une activité antiproliférative anti tumorale immunomodulatrice (49).

L'INTRONA® est utilisé en monothérapie lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas envisageable dans la LMC Ph+ et peut aussi être utilisé en combinaison avec une chimiothérapie à base de cytarabine. ROFERON-A®, quant à lui, est indiqué dans la LMC Ph+ en phase chronique chez les patients ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse dans un futur proche, bien que son efficacité curative potentielle n'a pas encore été démontrée dans cette indication (49).

Il est à noter que l'utilisation des interférons à faible dose, en bithérapie avec les ITK BCR-ABL, provoque un effet immunitaire supplémentaire contre la LMC et peut être une stratégie thérapeutique. L'INTRONA® est administré en sous cutané pour une durée de 8 à 12 semaines à la dose quotidienne de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup>, seul, ou en association avec la cytarabine (Ara-C), à la dose de 20mg/m<sup>2</sup> dix jours par mois. Lorsqu'au bout de ces 8 à 12 semaines, une rémission hématologique partielle ou une cyto réduction significative est obtenue, le traitement doit être interrompu (50).

ROFERON-A® est également administré quotidiennement, en sous-cutané ou en intramusculaire, pour 8 à 12 semaines selon le schéma qui suit : 3 mUI/j du jour 1 à 3, 6 mUI/j du jour 4 à 6, et de 9 mUI/j à partir du jour 7. À l'issue de cette instauration, les patients répondeurs doivent continuer à

être traités jusqu'à obtention d'une RHC, ou pendant 18 mois maximum. Lorsqu'ils sont en RHC, une injection de 9 mUI trois fois par semaine est pratiquée, pour espérer l'obtention d'une réponse cytogénétique.(51).

Les effets secondaires les plus fréquemment du traitement par interférons sont un syndrome pseudo grippal à la suite de l'injection (fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit), des douleurs musculo squelettiques, des troubles gastro-intestinaux de type diarrhées et douleurs abdominales, une anorexie, ainsi que des affections buccales, des affections cutanées, des alopecies et hypersudations, des manifestations cardio pulmonaires (19).

### **Chimiothérapie cytotoxique**

Une chimiothérapie cytotoxique peut être envisagé en dernière ligne, chez les patients non éligibles à une greffe de moelle osseuse et ne répondant, ou ne tolérant pas les ITK. Cependant, son utilisation se limite souvent à un pré-traitement dans le but de diminuer une leucocytose ou une splénomégalie, ainsi qu'à visée myéloablative préalable à une greffe. Les molécules les plus fréquemment utilisées sont le busulfan et l'hydroxyurée (26).

### **Radiothérapie**

La radiothérapie externe peut être indiquée dans la LMC, lorsque la chimiothérapie n'a pas suffi à réduire la splénomégalie et que la rate exerce une pression sur les autres organes, mais aussi dans le but de réduire le nombre de cellules leucémiques en préparation à une greffe de moelle osseuse, ou encore à visée palliative lorsque la propagation de la leucémie devient trop douloureuse.

Les effets secondaires des radiothérapies sont, comme pour la chimiothérapie très personne-dépendants. Toutefois les plus fréquents sont des érythèmes cutanés, de la fatigue, des nausées et vomissements, ainsi que des diarrhées (52).

### **Soins de support**

En plus des traitements spécifiques de la LMC, le patient reçoit fréquemment des soins de support qui ont pour but de palier aux effets indésirables des traitements spécifiques et aux différents symptômes causés par la maladie.

### PARTIE 3 : DELIVRANCE DES ITK BCR-ABL ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE LMC

Dans cette dernière partie, le ponatinib ne sera pas abordé, car à délivrance hospitalière.

## A . M o d a l i t é s d e d é l i v r a n c e d e s I T K B C R - A B L

Les ITK BCR-ABL sont soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) tous les six mois. Cette prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés à certains médecins spécialistes en hématologie, médecine interne et oncologie médicale (53).

L'imatinib, le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib sont disponibles en pharmacie d'officine sur présentation de l'ordonnance hospitalière établie par l'un des spécialistes cité ci-dessus. Si c'est un renouvellement, une PIH datant de moins de six mois doit être présentée en parallèle. La durée de validité de l'ordonnance est de trois mois et le traitement peut être délivré pour quatre semaines. Pour l'enregistrement, le nom de l'établissement ou du service dont émane la prescription initiale hospitalière ainsi que l'identité, adresse et spécialité du médecin prescripteur, tout comme la dénomination du médicament, la quantité délivrée, le nom et l'adresse du patient doivent être indiqués.

Lors de la facturation, le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, le timbre de l'officine, la date de la délivrance, ainsi que la quantité délivrée (53).

## B. Gestion des interactions médicamenteuses

De par la consultation du dossier médical partagé du patient s'il en a un, et du fait de la conciliation médicamenteuse effectuée à l'hôpital, le médecin prescripteur est au courant des co-morbidités de son patient et des traitements qu'il prend. Certaines molécules étant contre-indiquées ou déconseillées avec la prise d'ITK BCR-ABL, il est du devoir du pharmacien d'officine de veiller aux interactions en effectuant une seconde vérification lors de la délivrance d'un ITK. Cela sécurise une dernière fois la prise en charge du patient traité par ce genre de molécules. Les interactions majeures s'expliquent par la pharmacocinétique des ITK BCR-ABL.

### 1. Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale des ITK BCR-ABL est de 98% et le pic plasmatique est atteint en deux à quatre heures. Lors de la distribution, la fixation aux protéines plasmatiques comme l'albumine ou l'alpha protéine acide est très forte (95%), le risque d'interaction médicamenteuse par compétition est donc très forte.

La métabolisation des ITK BCR-ABL est en majorité hépatique par les cytochromes P450 et plus particulièrement par les CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9. Toute molécule inductrice ou inhibitrice de ces cytochromes, ou bien métabolisée par l'un d'eux, sera à l'origine d'une interaction avec les ITK BCR-ABL. Il est à noter que l'imatinib est lui-même inhibiteur des CYP 3A4, 3A5, 2C9 et 2D6 et également de la O-glucurononconjugaison intervenant dans la métabolisation du paracétamol.

L'excrétion de ces molécules est lente (81% en une semaine) et se fait par voie fécale à 68% et dans les urines à 13%. La demi-vie d'élimination est de 18 à 22 heures et il existe un passage transplacentaire.

De cette pharmacocinétique découlent donc des interactions médicamenteuses qui sont connues et prévisibles, et auxquelles la pharmacien d'officine devra être attentif.

### 2. Interactions majeures

D'une façon générale, il faut porter son attention sur les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 puisque les ITK sont substrats de cette famille de cytochromes : les inducteurs diminuent



la concentration de l'ITK et donc l'efficacité du traitement, tandis que les inhibiteurs augmentent cette même concentration plasmatique, et donc le risque de toxicité de l'ITK. Ils sont également des substrats des protéines d'efflux ABCB1 et ABCG2 et interagissent donc avec les inducteurs et inhibiteurs de ces transporteurs, dont beaucoup sont aussi des inhibiteurs de CYP3A4 (21).

Ainsi le pharmacien d'officine doit repérer l'usage d'inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4 et d'ABCB1, sans quoi les réponses au traitement par ITK s'en trouveront modifiées. Les inducteurs puissants sont déconseillés avec tous les ITK et les inhibiteurs peuvent être utilisés avec prudence avec l'imatinib. Il est aussi à noter que les ITK sont eux même inhibiteurs d'ABCB1 et ABCG2 à doses élevées, ainsi que des CYP 3A4. Les ITK peuvent par conséquent déplacer les concentrations de certains substrats des CYP 3A4, 2D6, 2C9 et d'ABCB1 par compétition. Ils pourront faire l'objet d'une surveillance clinique. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'association de ces médicaments avec tous les ITK, car ils verront leur concentration plasmatique diminuée. Cette activité inhibitrice semble moins importante pour le dasatinib (21).

Certaines interactions sont cependant connues car plus marquées que d'autres de par l'action inhibitrice de l'imatinib sur les CYP 3A4, 3A5, 2C9 et 2D6 et du nilotinib sur les CYP 2C9, avec une augmentation des concentrations en substrats à marge thérapeutique étroite : c'est par exemple le cas de l'imatinib et de la simvastatine (substrat du CYP 3A4 et d'ABCB1) pour laquelle la concentration peut être augmentée deux à trois fois, mais aussi de l'imatinib et du **métoprolol** (en raison de l'inhibition de l'activité de l'isoenzyme 2D6 du CYP 450). Enfin la **warfarine** étant métabolisée par le CYP 2C9, elle est contre-indiquée avec l'imatinib et soumise à une surveillance accrue avec le nilotinib avec lequel l'inhibition est moins marquée. Les patients nécessitant un traitement par anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire. On note également que l'**aripiprazole** étant un substrat du CYP 3A4 et du 2D6, l'utilisation d'un ITK BCR-ABL entraîne un risque de surdosage (21).

Enfin de par l'inhibition de la O-glucuronoconjugaison hépatique induite par l'imatinib, il existe un risque de toxicité par cytolysse hépatique lors de la prise de **paracétamol**, par l'accumulation de ses métabolites toxiques.

Le dernier type d'interaction à prendre en compte est celle des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et des anti-H2 avec le dasatinib et le bosutinib. En effet de par leur action modificatrice sur le pH gastrique, ces médicaments modifient l'absorption du dasatinib et du bosutinib dont la solubilité est pH dépendante. Ils sont donc fortement déconseillés avec ces deux ITK et doivent

être utilisés avec prudence avec le nilotinib (à deux heures d'écart des prises). Leur utilisation avec l'imatinib ne pose en revanche aucun souci (21).

## C. Gestion des principaux effets indésirables

Lors de la délivrance des ITK BCR-ABL, le pharmacien a un rôle dans la prévention de l'apparition des principaux effets indésirables, puis dans leur prise en charge quand cela est nécessaire, au fur-et-à mesure des délivrances. Il est important de questionner régulièrement le patient à ce sujet, car ce dernier peut parfois rester plusieurs semaines sans voir un médecin et le pharmacien de ville représente alors l'interlocuteur le plus accessible au sujet de la maladie et des traitements. Les ITK font partie des thérapies ciblées les mieux tolérées avec une majorité d'effets indésirables extra-hématologiques de grade 1 et 2 qui apparaissent dans 50% des cas. Les effets indésirables extra-hématologiques de grade 3 et 4 sont rares. Les effets secondaires apparaissent majoritairement au cours des premiers mois de l'instauration du traitement, les toxicités tardives se faisant plus rares.

### 1. Effets secondaires communs à tous les ITK

#### **Toxicité hématologique : myélo suppression**

C'est l'un des effets indésirables les plus fréquents surtout marqué par une thrombopénie et une neutropénie, les anémies étant plus rares. L'incidence de la myélosuppression augmente avec la dose de l'ITK et le stade de la leucémie, en effet c'est un effet indésirable dose dépendant majoritairement rencontré à des doses élevées d'ITK. Les effets hématologiques de stade 3 et 4 sont fréquents et une surveillance accrue de la NFS est mise en place. Au comptoir le rôle du pharmacien est de repérer les signes d'une myélosuppression nécessitant l'intervention du médecin, ce dernier pourra alors décider temporairement de diminuer les posologies, voire d'interrompre le traitement, de prescrire des injections d'EPO et de facteurs de croissance (G-CSF), des antipyrétiques et des antibiotiques. Il est donc important de repérer les signes de cette toxicité hématologique qui se manifeste par des saignements inhabituels, de la fièvre, des hématomes. (21)(38)(39)(40)(41)

#### **Troubles hydro électrolytiques : rétention liquidienne**

Elle se manifeste au comptoir par un patient se plaignant d'œdèmes des membres inférieurs (gonflement des jambes, chevilles et pieds), de douleurs dans la poitrine ou de difficultés respiratoires, de toux. Le médecin jugera de la nécessité de prescrire des diurétiques, ou de rechercher un épanchement pleural ou péricardique (surtout sous dasatinib). Le pharmacien peut, en prévention à l'instauration du traitement, conseiller au patient de surveiller régulièrement son poids. Ces effets de rétention sont fréquents avec l'imatinib et plus rares sous nilotinib (21)(38)(39)(40)(41).

## **Toxicité cardiovasculaire et allongement de l'espace QT**

De rares cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les patients présentant des pathologies cardiaques sous-jacentes ou des facteurs du risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémies, hypercholestérolémie, diabète). La surveillance régulière de la fonction cardiaque sera donc de mise chez les patients âgés polypathologiques, particulièrement ceux traités par nilotinib. Dans tous les cas le pharmacien doit prôner une bonne hygiène de vie et énoncer les principales règles hygiéno-diététiques nécessaires au maintien d'un métabolisme sain et à la réduction des facteurs de risques.

Tous les ITK sont en revanche susceptibles d'allonger l'intervalle QT et il est important d'alerter le patient du risque d'hypokaliémie et de torsades de pointes en cas de diarrhées prolongées et fréquentes, de vomissements conséquents. Le patient peut alors être victime de pertes de conscience et de battements de cœur irréguliers. Ces symptômes pourront nécessiter une correction de l'hypokaliémie. De plus l'utilisation d'autres médicaments torsadogènes devra être repérée par le pharmacien (21)(39)(40)(41).

## **Troubles digestifs**

Les principaux troubles digestifs rencontrés chez les patients traités par ITK sont des nausées et vomissements, ainsi que des diarrhées et des douleurs abdominales. Il est donc important de prévenir le patient, afin qu'il puisse appliquer des conseils hygiéno-diététiques lors de l'apparition des premiers symptômes. Pour prévenir les douleurs abdominales il faut conseiller au malade de prendre son ITK avec un grand verre d'eau et au cours d'un repas deux heures avant le coucher en position demi-assise (à l'exception du nilotinib). Dans la prévention des diarrhées, il est conseillé de diminuer la quantité des aliments composés de fibres et de préférer les féculents, les bananes, les carottes et de conserver une bonne hydratation. En cas de besoin, le lopéramide peut être utilisé en traitement symptomatique à hauteur de 16 mg par jour maximum en complément d'une réhydratation orale. Enfin, pour pallier les nausées et vomissements, il est possible de fractionner les repas, et de choisir des aliments appétant pour le malade, ou froids. Si malgré cela les vomissements et nausées persistent, le pharmacien peut proposer de la métopimazine à la posologie maximale de 10 à 20 mg par jour. En cas d'effets digestifs de grade 3 et 4, le médecin peut également décider d'instaurer un traitement ponctuel par aprépitant ou sétrons, utilisés spécifiquement dans les nausées et vomissements chimio-induits, ou de diminuer la posologie de l'ITK. Le principal risque de ces affections digestives, au-delà d'un amoindrissement de la qualité de vie, sont des risques de pertes hydriques et potassiques par diarrhées et vomissements, pouvant conduire à un risque de torsades de pointes par hypokaliémie et à une déshydratation. En cas de

troubles digestifs persistants ou de complications, le médecin doit être prévenu et peut adapter des soins de support (aprèpitant, sétron, corticoïdes), voire demander une hospitalisation (21)(39)(40)(41).

Les douleurs gastriques, reflux gastro-œsophagien et dyspepsies sont également fréquentes et peuvent être traités par des sels d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium sans risque d'interaction tant qu'ils sont pris à deux heures d'écart avec l'ITK. En revanche, l'utilisation des IPP est limitée aux traitements par imatinib et nilotinib, tout comme les anti-H2, qui devront être pris à deux heures d'écart de ces deux ITK (21).

### **Troubles musculo-squelettiques**

Les ITK sont aussi connus pour provoquer des arthralgies, des crampes et des myalgies. Pour les prévenir, le pharmacien peut appuyer sur l'importance d'une hydratation suffisante (environ deux litres d'eau par jour) et peut essayer de repérer les personnes sportives ou dynamiques afin de leur conseiller de limiter les mouvements trop répétitifs. Une supplémentation en calcium et magnésium peut également être proposée, et un myorelaxant (thicolchicoside) peut être envisagé si les myalgies persistent et sont gênantes. Il peut également y avoir apparition d'arthralgies, surtout avec l'imatinib, plus rarement avec le nilotinib et le dasatinib, en relation avec le métabolisme osseux. Elles peuvent nécessiter l'utilisation épisodique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (21)(39)(40)(41).

### **Toxicité cutanée**

C'est un effet indésirable dose-dépendant fréquent avec l'ensemble des ITK et qui se manifeste par des rashes prurigineux. En prévention le pharmacien peut préconiser des crèmes adoucissantes et émoullientes de type glycérol/vaseline/paraffine ou provenant des gammes de parapharmacie (lipikar, trixerat), et ce d'autant plus si le patient a une peau à tendance sensible et atopique. De même, il peut conseiller l'utilisation de savons doux ou d'huiles de douche au pH neutre. Il sera aussi conseillé l'éviction du soleil aux beaux jours et une protection anti-UV élevée le cas échéant. Parfois il est nécessaire de recourir à l'utilisation de dermocorticoïdes ou d'une corticothérapie orale courte sous avis médical (21)(39)(40)(45).

### **Asthénie**

Outre le traitement, il est normal de se trouver face à des patients épuisés par leur maladie. Dans ce cas, il faut conseiller au patient de se ménager sans pour autant bannir toute activité physique, celle-ci est bénéfique pour la santé mentale et le moral et permet aussi de lutter contre l'asthénie. Il faut conseiller au patient de faire des activités qui lui font plaisir sans chercher forcément à ce qu'elles

soient très physique (20 ou 30 minutes de marche par exemple). Il faut aussi veiller à ce que le patient ne soit pas affaibli par une dénutrition, qui ne serait pas bénéfique pour sa guérison (30).

### **Toxicité hépatique**

Les ITK étant métabolisés par les cytochromes hépatiques, ils peuvent causer une élévation transitoire des transaminases (ASAT, ALAT) et de la bilirubine en début de traitement, se rééquilibrant spontanément avec le temps. Une surveillance accrue de la fonction hépatique sera nécessaire en cas de traitement par bosutinib (21).

### **Toxicité pancréatique**

Les ITK et plus spécialement le nilotinib et le bosutinib sont parfois responsables d'une élévation des lipases pancréatiques (21).

## 2. Effets secondaires spécifiques de chaque ITK

La fréquence et la gravité de certains de ces effets indésirables communs aux ITK sont plus ou moins importantes en fonction de l'ITK BCR-ABL1 considéré. Le tableau ci-après recense les effets indésirables les plus fréquents pour chaque ITK, il est à noter que le bosutinib possède un profil de tolérance plus élevé que les autres ITK, les principaux effets indésirables en commun avec les autres ITK sont des effets digestifs (surtout des diarrhées) et cutanés. En revanche la rétention hydrique, la myélosuppression les arthralgies et les effets cardiovasculaires sont peu fréquents (21)(41) (figure 24).

ITK	Effets secondaires fréquents	Prise en charge
Imatinib (Glivec®)	Rétention hydrique périorbitaire, du visage et des membres inférieurs	Effets de grade 1 ou 2 pouvant nécessiter la mise sous diurétique ou un régime pauvre en sel Surveillance du poids
	Arthralgie, crampes musculaires, myalgies nocturnes au niveau palmaire et plantaire	Disparition spontanée au bout de quelques mois Hydratation fréquente Supplémentation en calcium et en magnésium ou utilisation de dérivés de la quinine à visée myorelaxante
	Digestifs	Prise journalière de l'imatinib avec un grand verre d'eau et au cours du repas pour diminuer sa toxicité digestive Prise d'IPP, d'anti H2 et de sels d'aluminium et de magnésium possible
Dasatinib (Sprycel®)	Rétention hydrique beaucoup plus sévère et fréquente pouvant causer des dyspnées, de toux (épanchement pleural ou péricardique) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) plus rare et pouvant apparaître tardivement	Avertissement du médecin et arrêt du dasatinib
	Risque hémorragique digestif par l'effet anti antiplaquettaire marqué du dasatinib	Ne sera pas l'ITK de première intention chez les patients avec antécédents ou risques cardio vasculaires élevés Vigilance quant à l'association de médicaments ou compléments alimentaires anticoagulants et anti-agrégants plaquettaires
Nilotinib (Tasigna®)	Déséquilibres métaboliques biologiques (hyperglycémies, hypercholestérolémies de grade 3 et 4, dyslipidémies, hypophosphatémies et hypokaliémies)	Bilans biologiques réguliers et éducation aux règles hygiéno-diététiques
	Risques d'accidents <u>cardio vasculaires dose-dépendants</u> élevés avec <u>prédominance d'artériopathies</u> Risque accru d' <u>allongement</u> du QT	Surveillance vis-à-vis de l'association à des médicaments torsadogènes et des inhibiteurs des CYP3A4 susceptibles d'augmenter l'exposition plasmatique au nilotinib
Bosutinib (Bosulif®)	Toxicité hépatique (élévation des <u>transaminases</u> jusqu'à 5 fois la normale, élévation de la bilirubine, ictère, coloration foncée des urines, douleur de l'hypochondre droit, fièvre)	Bilan hépatique réalisé avant l'initiation du traitement <u>puis régulièrement</u> dans les premiers mois. Avertissement du médecin en cas de douleur, d'ictère, de fièvre

Figure 24. Effets indésirables propres à chaque ITK BCR-ABL1

## D. Gestion de l'observance

Avec l'apparition des ITK, la LMC devient une maladie chronique pour laquelle une observance quotidienne, au long cours, du traitement par ITK est essentielle à l'obtention d'une réponse optimale. On considère que cette observance doit être supérieure à 90%. L'une des principales causes du manque d'observance sont les effets indésirables fréquents et de faible grade de ces molécules, affectant la qualité de vie du patient (douleurs musculo squelettiques, troubles digestifs, fatigue) et par conséquent l'observance de celui-ci.(21).

C'est pourquoi les effets indésirables des molécules et le profil d'observance du patient peuvent justifier un changement de thérapeutique, indépendamment de l'efficacité du traitement. Le pharmacien d'officine a un rôle dans le repérage d'un manque d'observance et dans l'éducation du patient à son traitement. Il est important que ce dernier soit à l'écoute du patient quant à ses difficultés d'observance et qu'il puisse lui prodiguer des conseils concernant la prévention ainsi que la prise en charge des effets indésirables, au même titre que des méthodes et précautions d'emploi empêchant l'oubli de prise de l'ITK. La non-observance s'exprime le plus souvent par l'oubli occasionnel d'une dose ou des décalages horaires et a clairement été identifiée comme un facteur prédictif de réponse optimale. C'est le premier argument qui doit être entendu par le malade pour le motiver à être observant. L'impact de l'observance sur la qualité de la réponse thérapeutique s'explique par la pharmacocinétique des ITK et par l'exposition plasmatique minimale nécessaire à l'effet thérapeutique (1000 ng/ml pour l'imatinib). De plus, il existe une variabilité inter et intra-individuelle dans l'absorption, la distribution et la métabolisation des ITK, d'autant plus qu'il existe des interactions avec de nombreux médicaments. Un suivi pharmacologique peut alors être recommandé chez les patients non-répondeurs, non-observants, présentant des effets indésirables élevés, dans les populations à risque (obèses, insuffisants hépatiques ou rénaux), en cas de suspicion d'interaction médicamenteuse, dans le but d'optimiser la thérapeutique par des adaptations de posologies si cela est nécessaire (21).

Concernant les précautions d'emploi, le pharmacien peut rappeler au patient quel, que soit l'ITK en question, de prendre son médicament tous les jours à la même heure afin d'être sûr de ne pas l'oublier. Le choix de l'horaire est propre à chaque patient en fonction de son mode de vie et de ses obligations. Cependant certains ITK présentent des contraintes d'administration à l'instar du nilotinib qui devra être pris deux fois par jour contrairement aux autres ITK, et en l'absence de nourriture, sous peine de modifier sa pharmacocinétique et d'induire des effets cardiovasculaires ou une moindre efficacité. Il est conseillé de prendre l'imatinib durant un repas avec un grand verre



d'eau et à distance du coucher (au moins deux heures avant). Ces précautions d'emploi ne modifient pas ses propriétés pharmacocinétiques tout en permettant une amélioration des effets indésirables digestifs. Il en est de même pour le bosutinib (21).

Le dasatinib peut être pris pendant ou en dehors d'un repas sans conséquences sur l'efficacité ou la clinique, cette molécule semble alors être la moins contraignante en terme d'observance (21).

## **Outils d'aide à la dispensation des ITK BCR-ABL (annexes 1 à 6)**

Dans cette dernière partie sont rédigées des fiches conseils à destination des pharmaciens ainsi qu'au reste de l'équipe officinale, dans le but de sécuriser la dispensation des quatre principaux ITKs BCR-ABL1 disponibles en ville, utilisés dans la prise en charge des patients atteints de LMC. Elles peuvent être utilisées au comptoir en cas de doute ou d'interrogation sur les modalités de délivrance ainsi que pour pouvoir prodiguer les conseils associés à cette dispensation. Les trois premiers outils seront communs à la dispensation de l'imatinib, du dasatinib, du nilotinib et du bosutinib, puis une fiche pour chacun de ces quatre ITK sera proposée.

Les différents outils sont les suivants :

- ✓ Recevabilité de l'ordonnance et modalités de prise des ITKs BCR-ABL1
- ✓ Principales interactions médicamenteuses des ITKs BCR-ABL1 et leur prise en charge à l'officine
- ✓ Effets indésirables communs aux ITKs BCR-ABL1 et conseils associés
- ✓ Outil d'aide à la dispensation de l'imatinib (Glivec®)
- ✓ Outil d'aide à la dispensation du dasatinib (Sprycel®)
- ✓ Outil d'aide à la dispensation du nilotinib (Tasigna®)
- ✓ Outil d'aide à la dispensation du bosutinib (Bosulif®)

Annexe 1 :Recevabilité de l'ordonnance et modalités de prise de l'ITK BCR-  
ABL1

	Recevabilité de l'ordonnance		Modalités de prise	
ITK	<u>Initiale</u>	<u>Renouvellement</u>	<u>Posologie</u>	<u>Mode d'administration</u>
<b>Imatinib (Glivec®)</b>	Prescription hospitalière (PIH) établie par un spécialiste en oncologie médicale, hématologie, cancérologie.  Durée maximale de 6 mois.	Renouvellement de ville établi par un spécialiste en oncologie médicale, hématologie, cancérologie.  Présentation simultanée de la PIH datant de 6 mois.	400 à 600 mg/jour en une prise Jusqu'à 800 mg/j en deux prises	Au cours d'un repas avec un grand verre d'eau et en position assise
<b>Dasatinib (Sprycel®)</b>			100 à 140 mg/j en une prise	Pendant ou en dehors d'un repas
<b>Nilotinib (Tasigna®)</b>			300 à 400 mg/j en deux prises	En l'absence de nourriture

Annexe 2 : Principales interactions médicamenteuses des ITKs BCR-ABL1 et leur prise en charge à l'officine

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES				
ITK	Utilisation			Interactions à prendre en compte*
	Possible	À distance de l'ITK	Non recommandée (modification de l'absorption de l'ITK)	
<b>Imatinib (Glivec®)</b>	IPP, ANTI-H2, Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium			<p>Alcool en consommation chronique, tabac</p> <p>Millepertuis (<i>hypericum perforatum</i>)</p> <p>Anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)</p> <p>Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine)</p>
<b>Dasatinib (Sprycel®)</b>		Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (minimum 2 heures)	IPP et ANTI-H2	
<b>Nilotinib (Tasigna®)</b>	IPP	ANTI-H2 (10 heures avant ou 2 heures après l'ITK) Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (minimum 2 heures)		<p>Pamplemousse (jus ou fruit)</p> <p>Amiodarone diltiazem, verapamil</p> <p>Antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, viconazole)</p> <p>Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine)</p> <p>Inhibiteurs de protéase (ritonavir, lopinavir, saquinavir)</p>
<b>Bosutinib (Bosulif®)</b>		Hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (minimum 2 heures)	IPP, ANTI-H2	
				<p>Simvastatine, digoxine, quinidine, fentanyl</p> <p>Medicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, cyclosporine)</p> <p>Triazolo-henzodiazépines (alprazolam, estazolam)</p> <p>Inhibiteurs calciques dihydropyrimidiques (lercanidipine, nifédipine, amlodipine)</p> <p>Anti-cancéreux (doxorubicine, étoposide, vinblastine)</p>

\* Gravité de l'interaction propre à chaque ITK → se référer à la monographie

  Inducteurs du CYP3A4 = efficacité moindre  
  Inhibiteurs du CYP 3A4 = toxicité

  Substrats du CYP 3A4 et/ou d' ABCB1 = déplacement des concentrations plasmatiques des médicaments substrats

Annexe 3 : Effets indésirables communs aux ITKs BCR-ABL1 et conseils associés

Système	Effets indésirables	Prévention/Conseils associés	Conduite à tenir en tant que pharmacien
<u>Digestif</u>	Nausées et vomissements	Fractionner les repas, manger des aliments appétants, nutritifs et légers Boire entre les repas Métopimazine ponctuellement si besoin	Avertir le médecin s'il y a plus de deux vomissements par jour
	Diarrhées	Éviter les produits laitiers, le café, les fruits et légumes crus, les boissons glacées, les fibres et privilégier les féculents, les carottes, la banane Boire deux litres de liquide par jour (eau, bouillon, tisane) Associer du loperamide (16 mg par jour maximum) à une réhydratation orale si besoin	Avertir le médecin en cas de diarrhées persistantes avec plus de trois selles liquides par jour
<u>Musculaire</u>	Crampes musculaires, myalgies, arthralgies	Éviter les mouvements répétitifs Supplémentation en calcium et/ou magnésium Utilisation ponctuelle de paracétamol	
<u>Cutanéo-muqueux</u>	Toxicité cutanée	Utilisation de savons doux et d'émollients type Dexeryl®, Lipikar®, Trixérat® Éviter l'exposition prolongée au soleil et utiliser une protection UV élevée	
<u>Sanguin</u>	Hématotoxicité	Éviter les antipyrétiques qui masquent l'évolution de la fièvre	Alerter le médecin en cas de fièvre prolongée supérieure à 38°C et/ ou de saignements anormaux (nez, selles noires)
<u>Général</u>	Rétention liquidienne	Dire au patient de surveiller son poids Relever les jambes lorsque cela est possible Éviter les vêtements serrés	Alerter le médecin en cas de variations de poids importantes, de toux, de difficultés respiratoires
	Asthénie	Conseiller de conserver une activité quotidienne S'assurer de l'absence de dénutrition	
<u>Cardio-vasculaire</u>	Toxicité cardiovasculaire et métabolique	Conseiller au patient de surveiller ses apports en sel (plats cuisines, charcuterie), privilégier les bonnes graisses (poisson, fruits secs), éviter les viandes grasses, la charcuterie, le fromages. surveiller les apports en sucres rapides, et éviter l'alcool Pratiquer une activité régulière et éviter le tabac	Vigilance en cas de diarrhées et vomissements prolongés (hypokaliémie)

Annexe 4 : Outil d'aide à la dispensation de l'Imatinib (Glivec®)

Imatinib (Glivec®)		Posologie : 300 à 600 mg en une prise journalière, à heure fixe Pendant le repas avec un grand verre d'eau, en position assise	
<u>Interactions à prendre en compte</u>		<u>Contre-indications</u>	<u>Signes d'alerte</u> (contacter le médecin)
Spécialités	Automédication	<u>Warfarine</u>	
<p>Inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4</p> <p>Métoprolol (augmentation des concentrations)</p> <p>Simvastatine (augmentation des concentrations 2 à 3 fois)</p> <p>Paracétamol à éviter (majoration de l'hépatotoxicité)</p>	<p>Déconseiller la consommation de pamplemousse, de son jus et des huiles essentielles d'agrumes à forte dose</p> <p>Déconseiller l'utilisation d'antipyrétiques (masquent l'évolution de la fièvre)</p> <p>Déconseiller l'automédication à base de mélilot, vigne rouge, petit houx, marron d'Inde</p> <p>Déconseiller l'utilisation de plantes circulatoires (Ginko Biloba) et d'aspirine</p> <p>Déconseiller l'utilisation de produits musculaires et articulaires de type Baume Arôme®, Baume Saint-Bernard®, huile essentielle de Gaulthérie (effet fluidifiant)</p>		

Annexe 5 : Outil d'aide à la dispensation du Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib (Sprycel®)		Posologie : 100 à 140 mg en une prise journalière, à heure fixe De préférence le soir après le repas, avec un grand verre d'eau	
<u>Interactions</u>		<u>Contre-indications</u>	<u>Signes d'alerte</u>
Médicamenteuses	Automédication	[Hatched area]	<p>Plus de trois diarrhées par jour malgré les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Plus de deux vomissements par jour les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Fièvre supérieure à 38°C persistante</p> <p>Saignements anormaux</p> <p>Oedèmes généralisés</p> <p>Dyspnée ou toux sèche</p>
<p>Inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4</p> <p>Médicaments anti-plaquettaires et anticoagulants</p> <p>IPP et anti- histaminiques H2</p>	<p>Déconseiller la consommation de pamplemousse, de son jus et des huiles essentielles d'agrumes à forte dose</p> <p>Déconseiller l'utilisation d'antipyrétiques qui masqueraient l'évolution d'une fièvre</p> <p>Déconseiller l'automédication à base de mélilot, vigne rouge, petit houx, marron d'Inde</p> <p>Déconseiller l'utilisation de plantes circulatoires (Gingko Biloba) et d'aspirine</p> <p>Déconseiller l'utilisation de produits musculaires et articulaires de type Baume Arôme®, Baume Saint-Bernard®, huile essentielle de Gaulthérie (effet fluidifiant)</p>		

Annexe 6 : Outil d'aide à la dispensation du Nilotinib (Tasigna®)

Nilotinib (Tasigna®)		Posologie: 300 à 400 mg en DEUX prises par jour, à environ 12 heures d'écart et à heure fixe En l'absence de nourriture (environ 12h d'intervalle)	
<u>Interactions</u>		<u>Contre-indications</u>	<u>Signes d'alerte</u>
Médicamenteuses	Automédication	(Contre-indications)	<p>Plus de trois diarrhées par jour malgré les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Plus de deux vomissements par jour les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Fièvre supérieure à 38°C persistante</p> <p>Saignements anormaux</p> <p>Tout signe cardio vasculaire, sensation d'arythmie cardiaque, essoufflement</p>
<p>Inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4</p> <p style="text-align: center;">Warfarine</p> <p>Médicaments torsadogènes:</p> <p><u>Antiarythmiques</u> (quinidines, disopyramide, amiodarone, sotalol, bépridil)</p> <p><u>Macrolides</u> (clarithromycine, érythromycine, spiramycine) et fluoroquinolones</p> <p><u>Méthadone</u></p> <p><u>Chloroquine, halofantrine</u></p> <p><u>Phénothazines</u> (antipsychotiques et anti-histaminiques)</p> <p><u>Antidépresseurs imipraminiques</u></p>	<p>Déconseiller la consommation de pamplemousse, de son jus et des huiles essentielles d'agrumes à forte dose</p> <p>Déconseiller l'utilisation d'antipyrétiques qui masqueraient l'évolution d'une fièvre</p> <p>Déconseiller l'utilisation d'antipyrétiques qui masqueraient l'évolution d'une fièvre</p> <p>Déconseiller l'utilisation de compléments alimentaires à visée diurétique</p> <p>Déconseiller l'utilisation de laxatifs entraînant des pertes hydriques et potassiques importantes à base de sennosides (Pursennide®)</p>		



Annexe 7 : Outil d'aide à la dispensation du bosutinib (Bosulif®)

Bosutinib (Bosulif®)		Posologie: 500 mg en une prise par jour à heure fixe Pendant ou en dehors d'un repas	
Interactions		Contre-indications	Signes d'alerte
Médicamenteuses	Automédication	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div>	<p>Plus de trois diarrhées par jour malgré les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Plus de deux vomissements par jour les traitements symptomatiques et les règles hygiéno diététiques</p> <p>Fièvre supérieure à 38°C persistante</p> <p>Saignements anormaux</p> <p>Démangeaisons cutanées, coloration jaune de yeux et de la peau</p> <p>Coloration foncée des urines</p> <p>Douleur abdominale</p>
<p>Inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4</p> <p>IPP et anti- histaminiques H2</p>	<p>Déconseiller la consommation de pamplemousse, de son jus et des huiles essentielles d'agrumes à forte dose</p> <p>Déconseiller l'utilisation d'antipyrétiques qui masqueraient l'évolution d'une fièvre</p>		



## CONCLUSION

La prise en charge de la leucémie myéloïde chronique n'a cessé d'évoluer au cours du siècle dernier, aboutissant à la découverte de médicaments destinés à cibler de façon précise les cellules malignes dans cette maladie : les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bien que généralement bien tolérées, les ITK BCR-ABL utilisés dans la leucémie myéloïde chronique ne sont pas dénués d'effets secondaires parfois graves et ayant des répercussions sur l'observance. Il est donc nécessaire que le pharmacien de ville ait les connaissances suffisantes sur la LMC et sa prise en charge à l'officine avec les ITK, afin d'accompagner au mieux le patient et d'éviter la non-observance, d'autant que ces traitements sont suivis au long cours.

Un pré-requis sur les principales molécules de chimiothérapie était donc de mise pour visualiser la place de la leucémie myéloïde chronique et des inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL parmi les cancers et leurs prises en charge en France. Ensuite le travail de bibliographie et d'explication physiopathologique de la leucémie myéloïde chronique était nécessaire à la compréhension du fonctionnement des ITK. S'attarder sur leur pharmacodynamie et leur pharmacocinétique permit également de comprendre l'origine des effets secondaires pour les aborder plus sereinement.

La création d'outils non exhaustifs d'aide à la délivrance des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique clôture cette thèse. Le pharmacien de ville se place comme l'un des acteurs principaux de la prise en charge du malade dans sa globalité, il doit donc être en capacité d'apporter son savoir lors de la délivrance des ITK BCR-ABL1 et plus largement dans la sécurisation de toute délivrance de médicaments produits pharmaceutiques à des patients traités par de telles molécules. Ici, les patients atteints de leucémie myéloïde chronique représentent une petite minorité de la clientèle d'une officine.

Les outils présentés dans cette thèse ont donc pour but d'aider le pharmacien d'officine à se positionner comme un acteur majeur dans la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Ils sont généraux, peuvent être complétés, et concernent les quatre principales molécules disponibles à l'officine parmi les ITK traitants la leucémie myéloïde chronique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Cancers en France, l'essentiel faits et chiffres 2018. Boulogne Billancourt: Institut national du cancer; 2019.
2. Institut national du cancer. (page consultée le 08/08/2020). Les 17 objectifs du Plan - Plan cancer 2014-2019, de quoi s'agit-il?, [en ligne]. [cité 8 août 2020]. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il/Les-17-objectifs-du-Plan>
3. Masson E. Médicaments anticancéreux : de la chimiothérapie cytotoxique aux thérapies ciblées. Bull Cancer. 2011 Nov; 98(11):1235-6.
4. OMS. (page consultée le 22/10/2020). Cancer, [en ligne]. <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
5. World Health Organization. (page consultée le 22/10/2020). 900 world fact sheets, [en ligne]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
6. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019.
7. D'Almeida T, Defossez G, Monnereau A, Amadeo B, Pouchieu C, Coureau G, Le Guyader-Peyrou S, Baldi I, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Nouvelle-Aquitaine. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019.
8. Institut national du cancer, Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. (page consultée le 04/08/2020). Plan cancer 2014-2019, de quoi s'agit-il? - Plan cancer 2014-2019: priorités et objectifs [pdf]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il>
9. Gouvernement.fr (page consultée le 08/08/2020). Le plan cancer. [en ligne]. <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-cancer>
10. Institut national du cancer. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux. Boulogne Billancourt: Institut national du cancer; 2016.
11. Institut national du cancer. Référentiel organisationnel, Evolution du dispositif d'annonce d'un cancer. Boulogne Billancourt: Institut national du cancer; 2019.
12. Institut national du cancer. (page consultée le 16/02/2022). Étapes et stades du cancer - Qu'est-ce qu'un cancer?. [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Etapes-et-stades-du-cancer>
13. Chalmin F, Mignot G, Ghiringhelli F. Cellules myéloïdes suppressives et cancer : une nouvelle cible thérapeutique. méd/sci. 2010 Juin 01;26(6-7):576-9.
14. Institut national du cancer. (page consultée le 12/08/2020). Décider d'informer ses proches - Information de l'entourage. [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Aider-un-proche-malade/Information-de-l-entourage/Decider-d-informer-ses-proches>
15. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 11/05/2020). Réunion de concertation pluridisciplinaire. [pdf]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)
16. Ligue nationale contre le cancer, Institut national du cancer. (page consultée le 11/05/2020). Traitements des cancers. [pdf]. [https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06\\_0.pdf](https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf)

17. Institut national du cancer. (page consultée le 16/02/2020). Traitements - Se faire soigner [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements>
18. Masse R. Rayonnements ionisants. Comptes Rendus Académie Sci - Ser III. Sci Vie. 2000 Jui;323(7):633-40.
19. Collège national de pharmacologie médicale. (page consultée le 11/05/2020). Anticancéreux : Les points essentiels. [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
20. Chatelut É. Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. Bull Can. 2011 Nov; 98(11):1253-61
21. Bardin C. Pharmacie clinique pratique en oncologie, Chapitre 29 - Leucémies chroniques. Elsevier. Issy-les-Moulineaux; 2016.
22. Saussele S, Richter J, Guilhot J, X Gruber F, Hjorth-Hansen H, Almeida A, Janssen J, Mayer J, Koskenvesa P, Panayiotidis, Olsson-Strömberg U, Martinez-Lopez J, Rousselot P, Vestergaard H, Ehrencrona H, Kairisto V, Machová Poláková K, Mülle MCr, Mustjoki S, Berger MG, Fabarius A. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in cronic myeloid leukemia (EURO-SKI): a prespecified enterim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. The lanc. 2018 Jun;19(6):747-57
- 23 Ligue nationale contre le cancer (page consultée le 30/11/20). Les leucémies. [pdf]. <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/leucemies.pdf>
24. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. (page consultée le 07/05/20) Leucémie myéloïde chronique. [en ligne]. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/105-leucemie-myeloide-chronique>
25. ARCAGY - GINECO, InfoCancer. (page consultée le 21/11/20). Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). [en ligne]. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/avant-propos.html/>
26. Institut national du cancer, Santé publique France, Francim, Hospices civils de Lyon. (page consultée le 30/11/20). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Volume 2 – Hémopathies malignes. [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes.pdf>
27. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973; 243: 290–93
28. Leguay T, Mahon F-X. Leucémie myéloïde chronique. EMC. 2005 Sept; 2(3):187-205.
29. Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. Pathol Biol. 2012 Août; 60(4):239-45.
30. Chomel J-C. Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. Rev Francoph Lab. 2017 Mai; 2017(492):33-40.
31. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000 Janv;100(1):57-70.
32. Grégory Ségala. (page consultée le 11/05/2020). Cancer: les mécanismes biologiques, [pdf]. <https://fr.cdn.v5.futura-sciences.com/builds/pdf/dossier/1000-1999/1453-cancer-mecanismes-biologiques.pdf>
33. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011 Mar
34. Techniciens cytogénétique. (page consultée le 03/02/21). Ponceau J-F, Villarese P. Leucémie Myéloïde Chronique : diagnostic et suivi. [pdf]. <http://www.techniciens-cytogenetique.com/presentations/2008%20et%20anterieures/DiagnosticetsuiviLMCNeckerEM.pdf>
35. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal- Huguet F, Maloysel F, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Rea D, Jourdan E, Allard C, Delmer A, Rousselot P, Legros L, Berger M, Corm S, Etienne G, Roche-Lestienne C, Eclache V, Mahon FX, Guilhot F;

- SPiRiT Investigators; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;363 (26):2511-2521
36. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–37
37. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.* 11 nov 2010;116(19):3758-65.
38. Commission européenne (page consultée le 25/09/20). Glivec®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147772/anx\\_147772\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147772/anx_147772_fr.pdf)
39. Commission européenne. (page consultée le 25/09/20). Sprycel®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147246/anx\\_147246\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147246/anx_147246_fr.pdf)
40. Commission européenne. (page consultée le 29/11/20). Tasigna®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_fr.pdf)
41. Commission européenne. (page consultée le 25/09/20). Bosulif®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147045/anx\\_147045\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147045/anx_147045_fr.pdf)
42. Haute autorité de santé. (page consultée le 24/09/20). Bosulif®, synthèse d'avis de la commission de la transparence. [pdf]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17249\\_BOSULIF\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_modifiee20082019\\_CT17249.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17249_BOSULIF_PIC_EI_Avis3_modifiee20082019_CT17249.pdf)
43. Commission européenne. (page consultée le 29/11/20). Iclusig®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_fr.pdf)
44. VIDAL. (page consultée le 21/09/20) Leucémie myéloïde chronique - Prise en charge [en ligne]. [https://www.vidal.fr/recommandations/4057/leucemie\\_myeloide\\_chronique/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4057/leucemie_myeloide_chronique/prise_en_charge/)
45. Tullieza M. Traitement de la leucémie myéloïde en 2007. *Rev Lab.* 2007 Sept; 2007(395):25-29.
46. VIDAL. (page consultée le 26/11/20) Recommandations Leucémie myéloïde chronique [en ligne]. <https://www.vidal.fr/>
47. Base de données publique des médicaments. (page consultée le 21/09/20). Fiche info - HYDREA 500 mg gélule. [en ligne]. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69700567>
48. ANSM. (page consultée le 29/11/20). Zyloric®, résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229764.htm>
49. Pharmacorama. (page consultée le 21/09/20). Interférons. [en ligne]. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interferons/>
50. Commission européenne. (page consultée le 30/11/20). IntronA®, résumé des caractéristiques du produit. [pdf]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201015149374/anx\\_149374\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201015149374/anx_149374_fr.pdf)
51. ANSM. (page consultée le 30/11/20). Roféron-A®, résumé des caractéristiques du produit. [en ligne]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0074715.htm>
52. Société canadienne du cancer. (page consultée le 30/11/20) Radiothérapie pour la leucémie myéloïde chronique. [en ligne]. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-myelogenous-cml/treatment/radiation-therapy/?region=on>

53. Meddispar. (page consultée le 04/02/2021). Médicaments à dispensation particulière à l'officine. [en ligne]. <http://www.meddispar.fr>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



**Title : Chronic myeloid leukemia: pharmacist's role and contribution in the management of patients treated by BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors**

**Abstract :**

Cancer is often managed in multiple ways and its treatments are numerous, based on validated protocols. Some patients can be treated at home, thanks to the emergence of oral chemotherapy treatments, available in pharmacy. Although improving life's quality, the use of these new treatments shows other issues such as compliance, management of side effects, and the continuity of care between hospital and home. In this context, the pharmacist is to be one of the main figures in the support of patients facing a strong moral and psychological impacting disease. The aim of this thesis is to focus on chronic myeloid leukemia (CML), a cancer in which bloodline cells multiplication and evolution is pathological and abnormal, due to a cytogenetic anomaly: a shortened and abnormal 22th chromosome carrying *BCR-ABL1* gene, responsible for the leukemogenesis. The development of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs), available in pharmacies, had improved the survival of patients with CML. This work provides to the pharmacist some practical tools to help with the dispensing of such molecules, and the management of adverse effects and in the improvement of compliance of these TKI's treated patients.

## **Titre : Leucémie Myéloïde Chronique : rôle et apports du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL1**

### **Résumé :**

Les outils de traitement du cancer sont nombreux et sa prise en charge est souvent multiple, à partir de protocoles validés. Ainsi, certains patients se voient proposer une partie de la prise en charge à domicile, grâce à l'émergence de traitements de chimiothérapie par voie orale disponibles à l'officine. Bien qu'améliorant la qualité de vie, l'utilisation de ces nouveaux traitements pose des problématiques telles que l'observance, la gestion des effets indésirables et la continuité du parcours de soin entre la ville et l'hôpital. Le pharmacien d'officine semble alors, de par son accessibilité, se positionner comme l'un des principaux acteurs de l'accompagnement des patients face à une maladie à fort retentissement moral et physique. L'objectif de ce travail de thèse est de s'intéresser à la leucémie myéloïde chronique, ou LMC, une hémopathie maligne caractérisée par une anomalie de multiplication et de différenciation des cellules de la lignée sanguine. Une anomalie cytogénétique aboutit à la formation d'un chromosome 22 raccourci et anormal, possédant le gène hybride BCR-ABL1 responsable de la leucémogénèse. L'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) bloquant BCR-ABL1, délivrables en officine, a révolutionné la prise en charge et la survie des patients atteints de LMC. Ce travail propose d'apporter au pharmacien de ville des outils pratiques d'aide à la dispensation de telles molécules et de décrire sa place dans la prise en charge des effets indésirables et dans l'amélioration de l'observance des patients traités par ces ITK.

**Discipline :** pharmacie, hématologie

**Mots clés :** Cancer, thérapies ciblées, leucémie myéloïde chronique, chimiothérapies orales, rôle du pharmacien, effets indésirables, interactions

**Adresse :** UFR Sciences Pharmaceutiques 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex