

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « PHILIPPE-MAUPAS »**

Année 2020-2021

N° 12

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Elise ABBOUD  
Née le 6 mars 1995, à Vierzon

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/03/2022

**Leucémie aiguë myéloblastique chez l'adulte : du diagnostic aux  
nouvelles thérapeutiques, intérêt du pharmacien et de la prise  
en charge à l'officine**

JURY

Président : Mme Caroline DENEVAULT, PharmD, PhD, MCF-HDR, UFR de  
Pharmacie – *Tours*

Membres : Mme Amélie FOUCAULT, PharmD, PhD, AHU, UFR de Pharmacie  
et Hôpital Bretonneau – *Tours*

M Victor MASSOT, PharmD, Pharmacien hospitalier, Hôpital Bretonneau –  
*Tours*

M Mathieu FERRASSON, PharmD, Pharmacien titulaire, Pharmacie des  
Tourettes – *Tours*

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseeurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

# ENSEIGNANTS

## 12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

## 7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & �PID�mioLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 2 PROFESSEURS  MERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 37 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*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.*

*Date : 10/03/2022*

*L'étudiant*

*Mme Elise ABBOUD*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

# REMERCIEMENTS

A madame le Professeur Caroline Denevault,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour les cours enrichissants que j'ai pu suivre durant mon parcours à la faculté de pharmacie à Tours. C'est un réel honneur de vous avoir afin de juger mon travail.

A madame le Docteur Amélie Foucault,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail, d'avoir su cadrer mes idées et t'adapter à mon rythme de travail. Merci pour ta grande patience et tous tes précieux conseils pour l'élaboration de ce manuscrit.

A monsieur le Docteur Victor Massot,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre expérience et votre vision de la pharmacie ne viendront qu'enrichir ce travail.

A monsieur le Docteur Mathieu Ferrasson,

Je vous suis très reconnaissante pour les 9 mois passés à la pharmacie des Tourettes. Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A la pharmacie des Tourettes, à Tours,

Merci à toute l'équipe, à monsieur Doudet, madame Fièvre et monsieur Ferrasson d'avoir pris le temps de former une apprentie pharmacien. Chaque jour passé avec vous a été une expérience profitable et je ne garde que de bons souvenirs des moments passés aux Tourettes.

A la pharmacie des Rives du Cher, à Tours,

Merci madame Pezard de m'avoir fait confiance pour ma première expérience professionnelle en officine. Merci à toute l'équipe pour votre bienveillance.

A la pharmacie Henry, à Méreau,

Merci monsieur Henry, Maud et Sandrine de m'avoir si bien accueillie pour mes premières années de stage en officine, merci de m'avoir transmis vos valeurs et votre expérience.

A l'équipe des attachés de recherche clinique en hématologie et thérapie cellulaire, au CHU Bretonneau à Tours

Merci à Marie, Hiba, Delphine, Vincent pour votre bienveillance et d'avoir pris le temps de me faire découvrir un monde que je ne connaissais pas. J'ai passé de très bons moments parmi vous.

Un grand remerciement au Professeur Domenech, au Professeur Gyan, au Docteur Ertault de la Bretonnière et aux internes d'hématologie clinique et biologique pour avoir pris le temps de nous encadrer durant le stage 5AHU.

A Ariane et Alice, mes co-externes, merci pour l'année 5AHU en harmonie. Merci pour les rires lors de la collaboration pour la réalisation de notre mémoire mais surtout merci de m'avoir autorisé à utiliser notre travail pour élaborer ma thèse.

A mes relecteurs, je vous remercie de n'avoir émis aucun jugement sur les fautes d'orthographe, de conjugaison ou de frappe que j'ai pu faire.

A Manon P, depuis mon entrée en PACES tu n'as jamais cessé d'être une amie à l'écoute. Ton soutien et l'attention que tu m'as apportés et que tu continues à m'apporter d'année en année m'ont permis de m'épanouir. Ton expérience n'a fait qu'enrichir la mienne et mon but est d'être un jour, une aussi bonne pharmacienne que tu l'es à mes yeux.

A Manon C, à notre amitié sans artifice, sincère, réconfortante. Je t'admire en tant que personne et en tant que pharmacien responsable. Un très grand merci pour cette précieuse complicité.

A mon groupe de travail de thèse, Faustine, Gaya, Arthur, Eloïse, Paul, ce travail n'aurait pas été ce qu'il est si vous n'aviez pas été là. Merci pour nos moments de motivation.

A tous mes amis Maxence M, Maxime B, Faustine PM, Gaya B, Ariane B, Alexandra B, Arthur B, Eloïse H, Antoine L, Bruno O, Marie G, Jean D, Victor N, Ophélie P, Quentin D, Alexis F. Sans vous, mes années passées à Tours auraient été plus fades. Merci à tous d'avoir fait de mes années étudiantes des moments inoubliables. Je ne saurais exprimer toute ma reconnaissance pour votre soutien. Pour tous nos moments d'amitié, merci.

A mes parents, votre vision sur le monde de la pharmacie n'a fait qu'accroître ma passion pour ce métier, merci de m'avoir transmis votre expérience et vos conseils pour que j'aborde au mieux ma vie professionnelle. Vous resterez à mes yeux sans aucune objectivité les meilleurs médecins du monde, mais surtout, les plus merveilleux parents qu'un enfant puisse rêver d'avoir.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel.

A mon frère Maxime, parce que tu es comme un frère pour moi. Merci de me rassurer à chaque étape de ma vie.

A Vincent, mon binôme, je te prie de bien vouloir accepter mes plus sincères remerciements.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE .....</b>	<b>15</b>
<b>1. GENERALITES SUR LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE .....</b>	<b>16</b>
1.1. DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE .....	16
1.2. EPIDEMIOLOGIE.....	17
1.3. FACTEURS DE RISQUE ET ETIOLOGIES .....	20
<b>2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....</b>	<b>21</b>
2.1. SIGNES CLINIQUES .....	21
2.1.1. LIES A L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE.....	21
2.1.2. LIES AU SYNDROME TUMORAL .....	22
2.1.3. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES.....	22
2.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....	23
2.2.1. HEMOGRAMME .....	23
2.2.2. MYELOGRAMME.....	25
2.2.3. IMMUNOPHENOTYPAGE.....	27
2.2.4. BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	28
2.2.5. CYTOGENETIQUE .....	31
<b>3. CLASSIFICATIONS ET PRONOSTIC .....</b>	<b>33</b>
3.1. CLASSIFICATIONS.....	33
3.1.1. ANCIENNE CLASSIFICATION FAB.....	33
3.1.2. NOUVELLE CLASSIFICATION OMS.....	34
3.2. ASPECTS PRONOSTIQUES AVANT TRAITEMENT.....	35
3.2.1. FACTEURS PRONOSTIQUES LIES AU PATIENT.....	35
3.2.2. FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MALADIE.....	35
<b>4. SUIVI DE LA MALADIE.....</b>	<b>37</b>
4.1. DEFINITIONS.....	37
4.1.1. REPONSES AUX TRAITEMENTS .....	37
4.1.2. ECHEC DU TRAITEMENT.....	37
4.1.3. DEFINITIONS PROPRES AUX ESSAIS CLINIQUES.....	38
4.1.4. RECHUTE.....	38
4.2. MALADIE RESIDUELLE.....	39
4.3. SUIVI POST TRAITEMENT .....	39
4.4. FACTEURS PRONOSTIQUES APRES TRAITEMENT.....	40
<b>2<sup>E</sup> PARTIE : TRAITEMENTS DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE .....</b>	<b>41</b>
<b>1. PRISE EN CHARGE ET PRINCIPES THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>42</b>
1.1. BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	42
1.2. PRISE EN CHARGE EN URGENCE .....	43
1.3. THERAPIES D'INDUCTION .....	44
1.3.1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE STANDARD « 3+7 » .....	44
1.3.2. ASSOCIATIONS AU SCHEMA D'INDUCTION « 3+7 ».....	46
1.4. THERAPIES DE CONSOLIDATION .....	48
1.4.1. MOLECULES UTILISEES .....	48
1.4.2. GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES.....	49
1.5. THERAPIES DE RATTRAPAGE EN CAS DE LAM REFRACTAIRE OU EN RECHUTE .....	53
1.6. PATIENTS NON ÉLIGIBLES À UNE CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE.....	54
1.7. SOINS DE SUPPORT .....	56
1.7.1. CONTRE LE RISQUE INFECTIEUX.....	56
1.7.2. CONTRE LE RISQUE HEMORRAGIQUE .....	56
1.8. CAS PARTICULIER : LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE (LAP) .....	56
<b>2. NOUVEAUX TRAITEMENTS ET VOIES DE RECHERCHE .....</b>	<b>58</b>
2.1. INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE .....	58
2.1.1. LES INHIBITEURS DE FLT3 .....	58
2.1.2. INHIBITEURS DE C-KIT.....	60

2.1.3.	INHIBITEURS DE PI3K/AKT/MTOR.....	61
2.1.4.	INHIBITEURS D'AURORA KINASE.....	61
2.1.5.	AUTRES MOLECULES.....	61
2.2.	LES MODULATEURS ÉPIGÉNÉTIQUES.....	62
2.2.1.	INHIBITEURS IDH1 ET IDH2 .....	63
2.2.2.	INHIBITEURS DES HISTONES DESACETYLASES .....	64
2.3.	AGENTS CHIMIOThERAPEUTIQUES .....	64
2.3.1.	FORMULATION LIPOSOMALE DE DAUNORUBICINE ET DE CYTARABINE (VYXEOS®).....	64
2.3.2.	VOSAROXIN (QINPREZO®).....	64
2.4.	INHIBITEURS DE LA PROTEINE ANTI-APOPTOTIQUE B-CELL LYMPHOMA 2 (BCL-2), EXEMPLE DU VENETOCLAX.....	65
2.5.	AUTRES THERAPIES CIBLEES.....	66
2.5.1.	INHIBITEUR DE LA VOIE HEDGEHOG : EXEMPLE DU GLASDEGIB .....	66
2.5.2.	AUTRES CIBLAGES.....	67
2.6.	ANTICORPS ET IMMUNOTHERAPIE .....	67
2.6.1.	TECHNOLOGIE BITE (BISPECIFIC T CELL ENGAGER) : EXEMPLE DE L'AMG330.....	67
2.6.2.	DARTS (DUAL-AFFINITY RE-TARGETING ANTIBODIES) : EXEMPLE DU FLOTETUZUMAB .....	67
2.6.3.	CAR-T CELL.....	68
2.6.4.	INHIBITEURS DES CHECKPOINT (PD1/PDL1, CTLA4).....	68
2.6.5.	ANTI-KIR.....	68
2.6.6.	VACCINATION.....	69
<b>3<sup>E</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE A L'OFFICINE</b>		<b>70</b>
<b>1. CONSEILS A L'OFFICINE.....</b>		<b>71</b>
1.1.	GESTION DE L'ALOPECIE.....	71
1.2.	GESTION DES DIARRHEES .....	73
1.3.	GESTION DE LA FATIGUE .....	75
1.4.	GESTION DES MUCITES .....	75
1.5.	GESTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS.....	77
1.6.	GESTION DE L'ANOREXIE.....	78
1.7.	GESTION DE LA TOXICITE CUTANEE.....	79
1.8.	ORIENTATION VERS D'AUTRES PROFESSIONNELS .....	81
<b>2. CONSEILS EN PHYTO-AROMATHERAPIE.....</b>		<b>82</b>
2.1.	CONSEILS EN PHYTOTHERAPIE.....	84
2.1.1.	ANXIETES ET INSOMNIES.....	84
2.1.2.	APPETIT .....	87
2.1.3.	FATIGUE .....	88
2.1.4.	MUCITES.....	90
2.1.5.	NAUSEES ET VOMISSEMENTS.....	92
2.1.6.	CONTRE-INDICATIONS.....	93
2.2.	CONSEILS EN AROMATHERAPIE .....	94
2.2.1.	ANXIETES ET INSOMNIES.....	94
2.2.2.	MUCITES.....	97
2.2.3.	TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX.....	98
2.3.	ACTIONS DANS LES INSTITUTS DE CANCEROLOGIE .....	99
<b>3. L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE EN ONCOLOGIE .....</b>		<b>100</b>
3.1.	LES ETAPES DE L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE.....	100
3.2.	INTERET DE L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE .....	101
3.3.	DOCUMENTS MIS A DISPOSITION .....	102
<b>4. MEDICAMENTS DISPONIBLES EN VILLE.....</b>		<b>102</b>
4.1.	MIDOSTAURINE (RYDAPT®).....	102
4.2.	VÉNÉTOCLAX (VENCLYXTO®).....	104
4.3.	IDARUBICINE (ZAVEDOS®).....	104
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>107</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>118</b>



# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>A</b>			
AAC	Autorisation d'accès compassionnel	CHU	Centre hospitalier universitaire
ADN	Acide désoxyribonucléique	CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
AFSOS	Association francophone des soins oncologiques de support	CIL	Cellule initiatrice de leucémie
AMC	Assurance maladie complémentaire	CIVD	Coagulation intra vasculaire disséminée
AMM	Autorisation de mise sur le marché	CMF	Cytométrie en flux
AMO	Assurance maladie obligatoire	CMV	Cytomégalo virus
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	CNO	Complément nutritionnel oral
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	COX	Cyclooxygénase
APA	Activité physique adaptée	CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ARN	Acide ribonucléique	CSL	Cellules souches leucémiques
ASH	American society of hematology	CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique	<b>E</b>	
ATRA	Acide tout trans-rétinoïque	EBMT	European society for blood and marrow transplantation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation	EBV	Epstein-Barr virus
AUC	Area under the curve	ECG	Electrocardiogramme
AVK	Antivitamine K	EDTA	Ethylène diamine tetra acétique
<b>B</b>		EFS	Event-free survival
BCL-2	B-cell lymphoma 2	EFSA	European food safety authority
BOM	Biopsie ostéo médullaire	ELN	European leukemia net
<b>C</b>		EMA	European medical agency
CAR	Chimeric antigen receptors	EPP	Erythrodermie palmo-plantaire
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine	<b>F</b>	
CDK	Cyclin-dependant kinase	FAB	French-American-British
CEBPA	CCAAT enhancer binding protein alpha	FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
CECOS	Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain	FISH	Fluorescence in situ hybridization
		FLT3	Fms like tyrosine kinase 3

<b>G</b>			
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes	LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
GVH	Graft versus host	LDH	Lactate déshydrogénase
GVHD	Graft versus host disease	LLC	Leucémie lymphoïde chronique
GVL	Graft versus leukemia	LMC	Leucémie myéloïde chronique
<b>H</b>		LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
HAS	Haute autorité de santé	HCL	Leucémie à tricholococytes
HCT-CI	Hematopoietic cell transplatation - comorbidity index	<b>M</b>	
HDAC	High doses of ARACYTINE®	MAO	Monoamine oxydase
HLA	Human leukocyte antigen	MGG	May-Grünwald-Giemsa
HMPC	Committee on herbal medicinal products	MP	Maladie progressive
<b>I</b>		MPO	Myéloperoxydase
IDAC	Intermediate doses of ARACYTINE®	MRD	Minimal residual disease
IDH	Isocitrate déshydrogénase	MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer center
INCa	Institut national du cancer	mTOR	Mammalian target of rapamycin
InVS	Institut de veille sanitaire	<b>N</b>	
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture à la sérotonine	NCCIH	National center for complementary and integrative health
ITD	Internal tandem duplication	NFS	Numération de la formule sanguine
IUCT	Institut universitaire du cancer de Toulouse	NGS	Next generation sequencing
IV	Intravasculaire	NK	Natural killer
<b>K</b>		NPM1	Nucleophosmine 1
KIR	Killer inhibitory receptor	<b>O</b>	
<b>L</b>		OMS	Organisation mondiale de la santé
LA	Leucémie aiguë	OS	Overall survival = SG
LAL	Leucémie aiguë lymphocytaire	<b>P</b>	
LAM	Leucémie aiguë myéloïde	PCR	Polymerase chain reaction
LAP	Leucémie aiguë promyélocytaire	PDF	Produit de dégradation de la fibrine
LCR	Liquide céphalo rachidien	PI3K	Phosphoinositol 3 related kinase
LDAC	Low doses of ARACYTINE®	PL	Ponction lombaire
		PLK	Polo like kinase
		PS	Performans status

<b>R</b>	
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RC	Rémission complète
RCi	Rémission complète avec récupération hématologique incomplète
RC <sub>MRD</sub>	Rémission complète sans maladie résiduelle
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
RFS	Relapse free survival = survie sans rechute
RIC	Reduced intensity conditioning = conditionnement non myéloablatif
RM	Rémission morphologique
RP	Réponse partielle
R-qPCR	Real time quantitative PCR (PCR en temps réel)
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation

<b>S</b>	
SCF	Stem cell factor
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SG	Survie globale = OS
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMO	Smoothened
SMP	Syndrome myéloprolifératif
SRC	Syndrome de relargage cytokinique

<b>T</b>	
TDM	Tomodensitométrie
TK	Tyrosine kinase
TKD	Tyrosine kinase domain

<b>U</b>	
USPO	Union des syndicats de pharmaciens d'officine

<b>V</b>	
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus zona varicelle

# LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : schéma illustratif de la différenciation hématopoïétique .....	16
<u>Figure 2</u> : schéma illustratif de la différenciation hématopoïétique dans les syndromes myélodysplasiques et dans les leucémies aigües.....	17
<u>Figure 3</u> : répartition des incidences des hémopathies malignes et des différents types de leucémies en France en 2018 .....	18
<u>Figure 4</u> : taux d'incidence des LAM en France selon l'année .....	18
<u>Figure 5</u> : taux d'incidence des LAM selon la classe d'âge en France en 2018.....	19
<u>Figure 6</u> : taux d'incidence des LAM en France selon l'année et par âge .....	19
<u>Figure 7</u> : blaste dans le sang .....	25
<u>Figure 8</u> : ponction de moelle osseuse à l'aide d'un trocart de Mallarmé .....	25
<u>Figure 9</u> : étalement de moelle osseuse sur lame .....	26
<u>Figure 10</u> : blastes médullaires contenant un corps d'Auer .....	27
<u>Figure 11</u> : diagramme des classes moléculaires de la LAM et les mutations génétiques concomitantes chez les patients adultes de moins de 65 ans .....	30
<u>Figure 12</u> : formule de la daunorubicine .....	45
<u>Figure 13</u> : formule de l'idarubicine .....	45
<u>Figure 14</u> : formule de la mitoxantrone .....	45
<u>Figure 15</u> : formule de la cytarabine.....	46
<u>Figure 16</u> : formule de la midostaurine .....	46
<u>Figure 17</u> : schéma d'une greffe allogénique .....	50
<u>Figure 18</u> : schéma d'une greffe autologue.....	52
<u>Figure 19</u> : formule de la fludarabine .....	54
<u>Figure 20</u> : formule de l'azacitidine.....	55
<u>Figure 21</u> : formule de l'acide tout trans rétinoïque .....	57
<u>Figure 22</u> : formule du quizartinib .....	58
<u>Figure 23</u> : formule du gilteritinib .....	59
<u>Figure 24</u> : carte d'alerte patient recto et verso du XOSPATA® .....	60
<u>Figure 25</u> : aperçu des mécanismes épigénétiques et des interventions thérapeutiques possibles .....	62
<u>Figure 26</u> : formule de l'ivosidenib .....	63
<u>Figure 27</u> : formule du Vénétoclax.....	65
<u>Figure 28</u> : formule du glasdegib.....	66
<u>Figure 29</u> : arbre décisionnel pour la prise en charge des diarrhées en fonction du grade de toxicité .....	74
<u>Figure 30</u> : arbre décisionnel pour la prise en charge des mucites en fonction du grade de toxicité ...	76
<u>Figure 31</u> : arbre décisionnel pour la prise en charge du syndrome main-pied en fonction des lésions observées.....	80
<u>Figure 32</u> : dessin de Passiflora incarnata .....	84
<u>Figure 33</u> : dessin de Valeriana officinalis .....	85
<u>Figure 34</u> : dessin de Crataegus laevigata .....	86
<u>Figure 35</u> : dessin de Rhodiola rosea .....	86
<u>Figure 36</u> : dessin de Trigonella foenum-graecum .....	88
<u>Figure 37</u> : dessin de Panax quinquefolius .....	88
<u>Figure 38</u> : dessin de Paullinia cupana.....	89
<u>Figure 39</u> : dessin de Matricaria recutita .....	90

<i>Figure 40 : dessin d'Aloe barbadensis</i> .....	90
<i>Figure 41 : schéma de la coupe d'une feuille d'Aloe vera</i> .....	91
<i>Figure 42 : dessin de Zingiber officinale</i> .....	92
<i>Figure 43 : dessin d'Echinacea purpurea</i> .....	93
<i>Figure 44 : dessin d'Hypericum perforatum</i> .....	94
<i>Figure 45 : dessin de Lavandula angustifolia</i> .....	94
<i>Figure 46 : dessin du genre Citrus</i> .....	95
<i>Figure 47 : dessin de Cymbopogon citratus</i> .....	97
<i>Figure 48 : dessin de Melaleuca alternifolia</i> .....	97
<i>Figure 49 : dessin de Mentha piperita</i> .....	98

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : marqueurs des lignes myéloïdes des leucémies aiguës myéloïdes</i> .....	28
<i>Tableau II : panel de gènes utilisés en NGS au CHU de Tours</i> .....	30
<i>Tableau III : anomalies récurrentes avec leur fréquence dans de LAM</i> .....	32
<i>Tableau IV : classification FAB</i> .....	33
<i>Tableau V : classification OMS</i> .....	34
<i>Tableau VI : risque génétique des leucémies aiguës myéloblastiques</i> .....	36
<i>Tableau VII : grades de toxicité hématologie</i> .....	47
<i>Tableau VIII : grades de toxicité de la chute de cheveux</i> .....	71
<i>Tableau IX : conditions de remboursement pour les prothèses capillaires par la sécurité sociale</i> .....	73
<i>Tableau X : grades de toxicité des diarrhées</i> .....	73
<i>Tableau XI : grades de toxicité des mucites</i> .....	76
<i>Tableau XII : grades de toxicité des nausées et vomissements</i> .....	77
<i>Tableau XIII : grades de toxicité des nausées et vomissements</i> .....	77
<i>Tableau XIV : grades de toxicité cutanée</i> .....	79
<i>Tableau XV : grade de toxicité du syndrome main pied</i> .....	79
<i>Tableau XVI : sources disponibles en libre accès recommandées par la SFPO</i> .....	83

# INTRODUCTION

En France, la proportion des leucémies aiguës myéloblastiques augmente continuellement depuis les dernières décennies. Pour causes, différents facteurs de risque ont été identifiés et les techniques d'analyse se sont améliorées, facilitant le diagnostic.

Les leucémies aiguës myéloblastiques sont des hémopathies de mauvais pronostic mais les avancées dans les nouvelles thérapies permettent un nouvel espoir dans le traitement de ce type de cancer. Les thérapies anti-cancéreuses ne se réalisent plus exclusivement à l'hôpital, des traitements par voie orale sont désormais disponibles en ville.

Au cours de mon stage hospitalo-universitaire, les conciliations médicamenteuses m'ont permis d'appréhender l'importance de la relation entre l'hôpital et les officines de ville. L'importance de la continuité des soins et de la communication entre les équipes se sont montrées primordiales aussi bien dans les services (conciliation médicamenteuse d'entrée) qu'à l'officine (conciliation médicamenteuse de sortie).

Bien que la prise en charge soit encore essentiellement hospitalière, le pharmacien d'officine aurait-il une place dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloblastiques ?

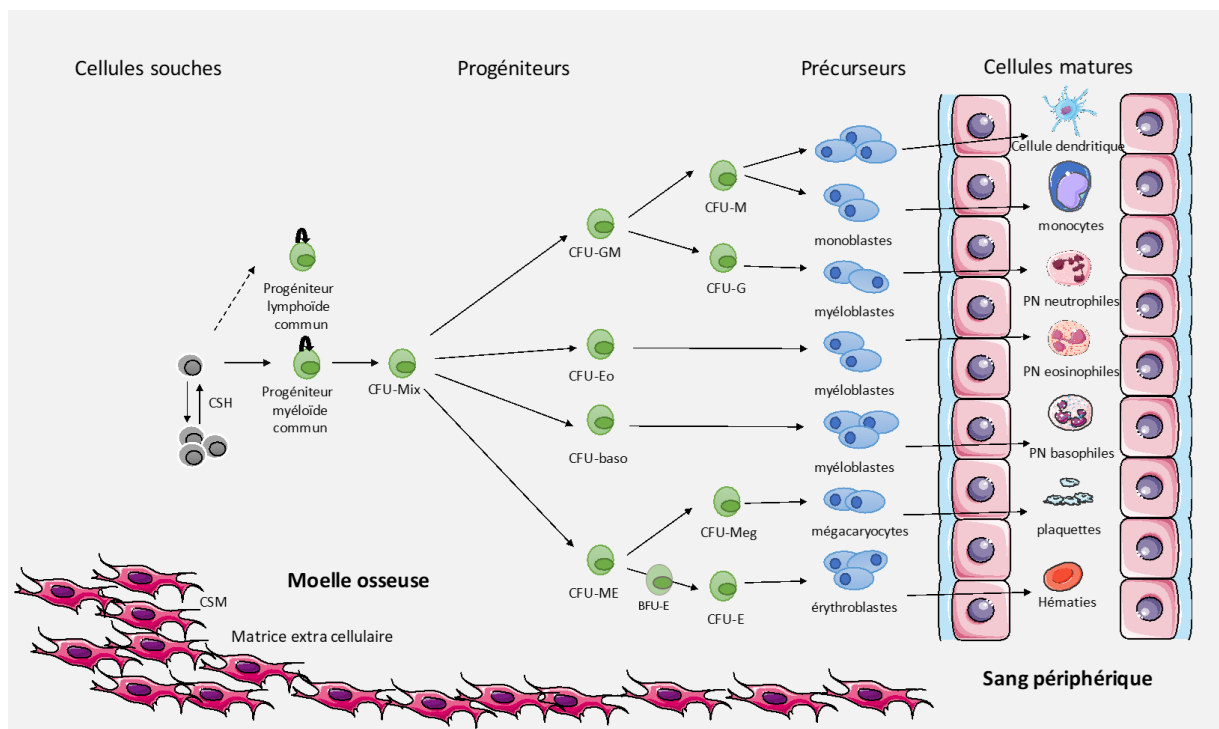
Tout d'abord, sera définie ce qu'est une leucémie aiguë myéloïde et la façon dont elle est diagnostiquée et suivie aujourd'hui. Ensuite, les thérapies actuelles et les perspectives de futurs traitements seront détaillées. Enfin, la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde sera décrite.

# **1<sup>ère</sup> PARTIE : LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE**

# 1. GENERALITES SUR LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE

## 1.1. DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les hémopathies malignes, communément appelées « cancers du sang », sont par définition liées à un dysfonctionnement de l'hématopoïèse. L'hématopoïèse comprend l'ensemble des étapes nécessaires à la production et au renouvellement des trois lignées de cellules sanguines matures : les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes. Lorsque celle-ci fonctionne incorrectement, on aboutit à des cellules pathologiques – en qualité ou en quantité – pouvant être malignes (1).

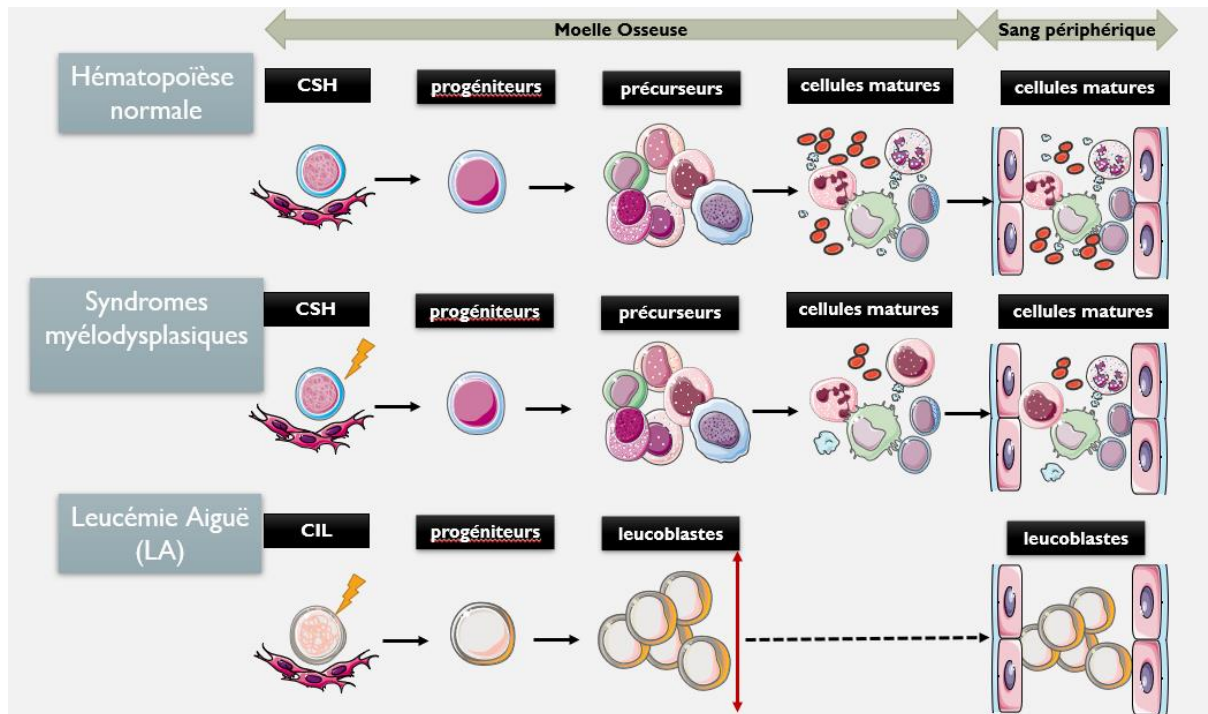


*Figure 1 : schéma illustratif de la différenciation hématopoïétique – Hématologie, Université & CHU de Tours (2)*

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes à point de départ médullaire. Elles regroupent l'ensemble des proliférations malignes qui aboutissent à l'accumulation dans la moelle, le sang, et éventuellement d'autres organes, de progéniteurs des cellules sanguines de nature myéloïde (les « blastes »), qui ont perdu totalement ou partiellement leur capacité à se différencier (3,4).

La physiopathologie des LAM est un processus qui se fait en une succession d'étapes. C'est une combinaison d'altérations du génome qui sont clonales et le plus souvent acquises affectant la prolifération, la survie et l'auto-renouvellement des cellules hématopoïétiques.





*Figure 2 : schéma illustratif de la différenciation hématopoïétique dans les syndromes myélodysplasiques et dans les leucémies aiguës – Cours de la faculté de pharmacie de Tours 2019*

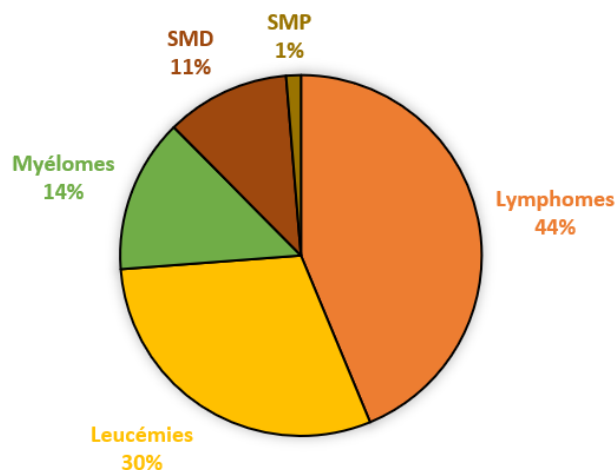
Dans les leucémies aiguës (LA), l'altération du génome a permis aux cellules hématopoïétiques de produire des cellules leucémiques. On parle alors de cellules souches leucémiques (CSL) ou de cellules initiatrices de leucémies (CIL). Contrairement aux cellules souches hématopoïétiques (CSH), les CSL engendrent des progéniteurs anormaux qui vont ensuite se multiplier. La différenciation des cellules étant bloquée, on obtient alors des blastes, qui passeront anormalement dans le sang.

De ce fait, dans les LA on retrouvera systématiquement des blastes dans le sang périphérique, et en raison de ces CSL, certains traitements peuvent ne pas fonctionner, et la maladie peut alors persister.

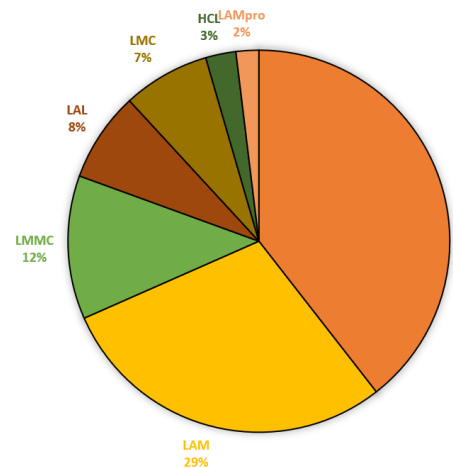
## 1.2. EPIDEMIOLOGIE

En France, les hémopathies malignes représentent 12 % des cancers diagnostiqués en 2018. Il y a plusieurs types d'hémopathies malignes mais la moitié des diagnostics effectués comprend les myélomes, les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), les syndromes myélodysplasiques (SMD), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et les LAM (5).

### REPARTITION DE L'INCIDENCE DES HEMOPATHIES EN FRANCE EN 2018

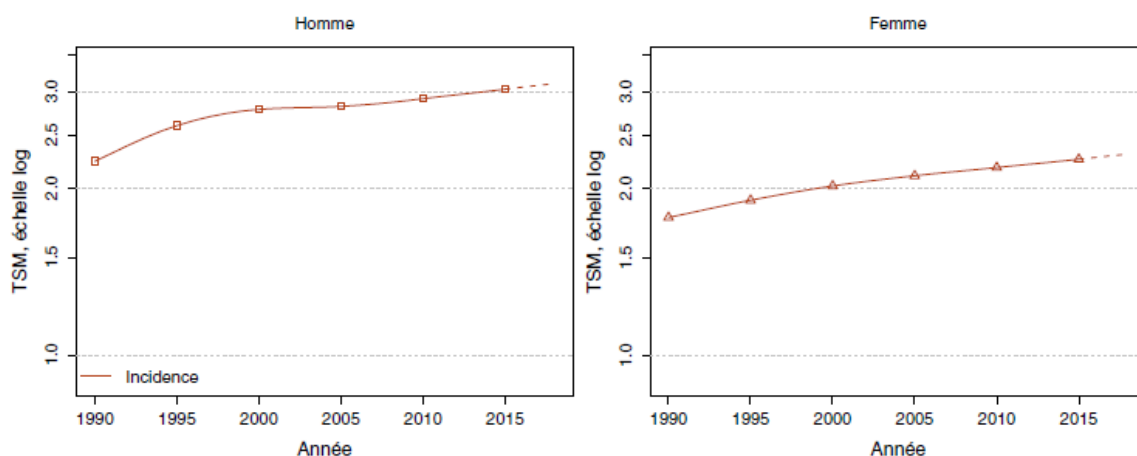


### REPARTITION DE L'INCIDENCE DES DIFFERENTS TYPES DE LEUCEMIES EN FRANCE EN 2018



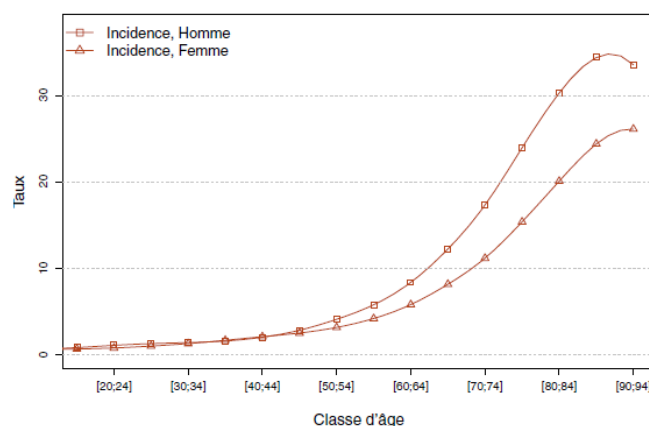
*Figure 3 : répartition des incidences des hémopathies malignes et des différents types de leucémies en France en 2018 (6)*

L'incidence en France métropolitaine en 2018 était de 3428 cas (6) contre 2791 cas en 2012 (7). De manière générale, les études menées par l'institut de veille sanitaire (InVS) démontrent une augmentation constante des cas de LAM depuis les années 1980.



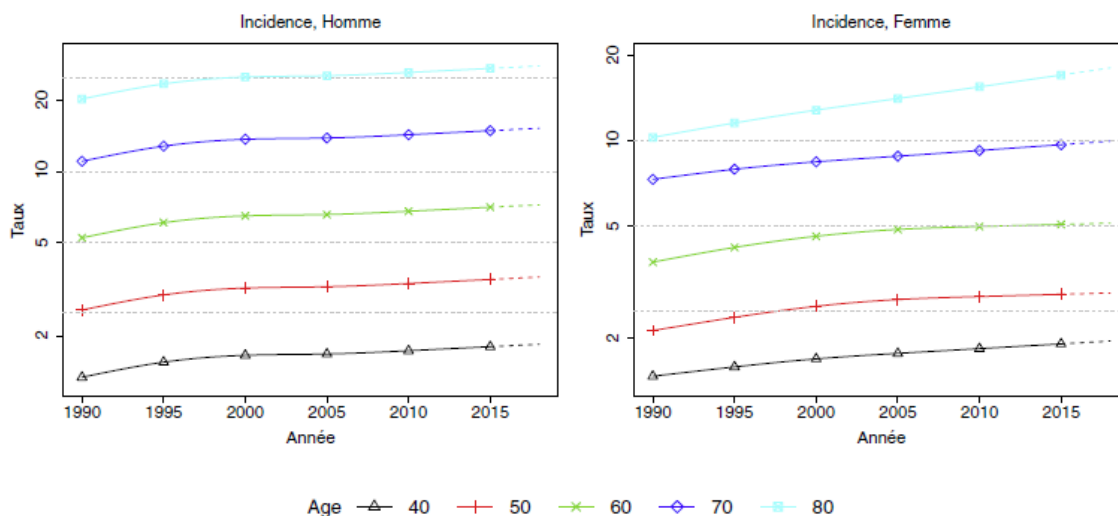
*Figure 4 : taux d'incidence des LAM en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) – Echelle logarithmique – InVS (6)*

Les LAM touchent essentiellement les sujets âgés. En effet, l'âge médian de découverte chez l'homme est de 69 ans et pour la femme de 72 ans.



*Figure 5 : taux d'incidence des LAM selon la classe d'âge en France en 2018 – InVs (6)*

Il a également été observé une augmentation plus marquée chez les femmes octogénaires depuis les années 1990 que chez les hommes. Ces observations seraient dépendantes à hauteur de 69 % aux facteurs de risque. Il est encore impossible d'affirmer avec certitude quels sont les facteurs de risque impliqués dans cette augmentation de cas chez la femme âgée (6).



*Figure 6 : taux d'incidence des LAM en France selon l'année et par âge – Echelle logarithmique – InVS (6)*

Il est alors légitime de se demander si on a pu démontrer une amélioration de la survie chez les personnes atteintes de LAM, puisque le taux d'incidence est en augmentation.

Il a été démontré que la survie nette sur 5 et 10 ans s'était légèrement améliorée (5 % de plus) depuis les années 90. Chez les sujets de moins de 55 ans, cette amélioration est plus remarquable, notamment pour la survie nette à 5 ans. Lors de la première année suivant le diagnostic, la survie était améliorée sauf chez les sujets âgés de plus de 75 ans (8).

Les LAM restent malgré tout, des maladies rares de mauvais pronostic, malgré le développement de nouvelles techniques de diagnostic et de nouveaux traitements qui ont pu améliorer dans certains cas la survie du patient (6).

### **1.3. FACTEURS DE RISQUE ET ETIOLOGIES**

Les LAM n'ont pas de facteurs déclenchants définis mais certaines anomalies ou expositions antérieures peuvent favoriser la survenue de la maladie.

- **La radiothérapie et chimiothérapie**

L'administration antérieure de chimiothérapie ainsi que de la radiothérapie augmentent le risque de survenue de LAM. Parmi les chimiothérapies, ce sont principalement les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase II qui sont identifiés comme facteurs de risque dans cette pathologie (9).

- **Pesticides**

La relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancer a été et est encore largement étudiée. Il semblerait qu'une exposition aux pesticides à fortes doses serait associée à un risque accru de survenue de certaines hémopathies, notamment de leucémies aiguës. Les agriculteurs étant exposés, de par leur activité professionnelle, à des doses plus importantes de pesticides, sont considérés plus à risque de développer des cancers (2).

Il a été démontré que les pesticides (notamment les insecticides) sont incriminés dans le risque de survenue des syndromes myélodysplasiques. Ces SMD sont des hémopathies qui peuvent se transformer en LAM. Le mécanisme impliqué entre la survenue de SMD et l'exposition aux pesticides n'est pas encore élucidé (10).

Il a également été démontré que les pesticides à fortes doses étaient responsables de l'augmentation du risque de développer une LAM. Les plus concernés sont les professionnels des industries produisant des pesticides. Le risque de développer une LAM est de 43 % plus élevé que pour la population générale (2).

- **Hémopathies préexistantes**

Certaines hémopathies comme les syndromes myélodysplasiques, les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP) (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde) peuvent évoluer et conduire à une LAM. Ces LAM secondaires sont souvent de mauvais pronostic, du fait de profils moléculaires et/ou cytogénétiques péjoratifs (11).

- **Les anomalies génétiques**

La présence de certaines anomalies génétiques peut accroître le risque d'apparition d'une LAM. On compte parmi ces anomalies le syndrome de Down (trisomie 21), l'anémie de Fanconi, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Bloom, etc. (9).

- **Les radiations**

L'exposition à des rayonnements ionisants est reconnue comme un facteur de risque de LAM. Lorsque cette exposition a une origine professionnelle, la LAM devra être déclarée comme maladie professionnelle (9).

- **Produits chimiques**

L'exposition répétée au benzène et solvants dérivés ainsi qu'aux hydrocarbures est un facteur de risque de survenue de LAM. Ces substances sont retrouvées dans le tabac, les carburants et dans un grand nombre de produits chimiques (9).

## **2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE**

Les critères diagnostiques d'une leucémie aiguë reposent sur la présentation clinique, sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie, l'immunophénotypage des blastes par cytométrie de flux, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

### **2.1. SIGNES CLINIQUES**

D'un patient à l'autre, la présentation clinique est variable allant d'une forme peu symptomatique à une forme d'emblée grave. Dans le cadre d'une leucémie aiguë, ces signes cliniques apparaissent rapidement, en quelques semaines voire quelques jours.

Lorsqu'ils sont présents, les signes cliniques sont liés à l'insuffisance médullaire et au syndrome tumoral dus à la prolifération de blastes.

#### **2.1.1. LIES A L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE**

L'insuffisance médullaire est liée à l'accumulation de cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse et/ou l'arrêt de différenciation des cellules de la lignée myéloïde. L'insuffisance médullaire entraîne une diminution des thrombocytes, érythrocytes et leucocytes (12).

- Signes en rapport avec une anémie qui s'installent souvent rapidement et de ce fait sont mal tolérés. Ils se traduisent par une asthénie importante, une pâleur cutanéomuqueuse, une dyspnée d'effort voire de repos, des vertiges, des palpitations.
- Signes infectieux non spécifiques en rapport avec une neutropénie. Ils se manifestent par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable et ne régressent pas sous antibiothérapie. Les foyers infectieux les plus fréquents sont ORL, pulmonaires, cutanés.

- Syndrome hémorragique lié à l'importance de la thrombopénie mais pouvant être aggravé par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) notamment dans les LAM3. On peut retrouver des saignements cutanés ou muqueux, la formation d'hématomes spontanés et des saignements plus profonds.

### **2.1.2. LIES AU SYNDROME TUMORAL**

Le syndrome tumoral est en général moins fréquent et moins présent que dans le cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). On peut observer, de façon assez rare, une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou une hépatomégalie.

Il est également observé chez certains patients, une hypertrophie gingivale qui est surtout caractéristique des leucémies monocytaires (LAM4 et LAM5). Dans ces mêmes sous-types, on peut retrouver des atteintes cutanées appelées leucémides et des atteintes neuro-méningées.

Dans le sous-type de LAM2, il est possible de retrouver une tumeur unique appelée chlorome ou sarcome granulocytaire, qui est une tumeur formée de blastes s'accumulant dans les tissus hors de la moelle osseuse (11).

### **2.1.3. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES**

Ces situations nécessitent une prise en charge en urgence (11,13). Le traitement de ces situations sera détaillé dans la deuxième partie de ce manuscrit.

- **CIVD**

La thrombopénie peut être aussi liée à CIVD, du fait de la consommation de plaquettes retrouvée dans ce processus. Cette complication peut s'observer dans tous les types de LAM mais surtout dans la LAM3. Une CIVD doit être recherchée systématiquement quel que soit le type de leucémie aiguë ; pour cela on effectue un bilan d'hémostase. Elle peut être initiale ou majorée lors du traitement par la lyse tumorale.

- **Syndrome de leucostase**

Lorsque la LA s'accompagne d'une hyperleucocytose majeure (leucocytes > 100 G/L), on peut observer un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Ce syndrome se manifeste au niveau pulmonaire par une détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de la conscience, voire un coma.

- **Syndrome de lyse spontanée**

Dans certains cas, il peut exister un syndrome de lyse tumoral spontané avant l'initiation du traitement. C'est un relargage massif des produits de dégradation cellulaire dans la

circulation sanguine. Ce syndrome peut être mis en évidence par la réalisation d'un bilan biochimique dévoilant une hyperuricémie, une hausse des lactates déshydrogénases (LDH), une hypocalcémie et une hyperkaliémie.

- **Atteinte méningée**

Lorsqu'il existe des signes d'appels méningés, allant de céphalées à des convulsions, il est important de réaliser une ponction lombaire (PL). Celle-ci montrera une hypercytose avec présence de blastes. Le risque de contamination des méninges lors de la PL étant important notamment lorsqu'il y a une hyperleucocytose, celle-ci est réalisée après le traitement par chimiothérapie.

## 2.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diagnostic de LAM repose sur la mise en évidence dans la moelle osseuse de plus de 20 % de blastes.

### 2.2.1. HEMOGRAMME

*Les valeurs qui suivent sont les valeurs utilisées au CHU de Tours.*

C'est l'examen d'orientation majeur du diagnostic. La numération de formule sanguine (NFS) permet d'évoquer le diagnostic de leucémie aiguë. Elle est demandée en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter une LA.

Un hémogramme permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes et éventuellement le nombre de blastes circulants. La réalisation d'un hémogramme est complétée par un frottis sanguin qui permet une analyse cytologique des cellules du sang.

On retrouve souvent une pancytopénie : association d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une neutropénie.

- **Anémie le plus souvent normochrome, normocytaire et arégénérative**

Hémoglobine		$CCMH = \frac{\text{Hémoglobine (g/L)}}{\text{Hématocrite (\%)}} \times 10$	
Anémie H : < 129 g/L F : < 115 g/L	Valeurs normales H : 129 – 170 g/L F : 115 – 160 g/L	Hypochromie < 32 %	Valeurs normales 32 – 36 %

$\text{VGM} = \frac{\text{Hématocrite (\%)}}{\text{Erythrocytes (T/L)}} \times 10$		
Microcytaire < 80 fl	Valeurs normales 80 – 100 fl	Macrocytaire > 100 fl

Réticulocytes		
Valeurs normales 20 – 80 G/L	Arégénératif < 120 G/L	Régénératif > 120 G/L

- **Thrombopénie très fréquente**

La thrombopénie est due à une insuffisance de production mais peut être majorée par une consommation excessive de plaquettes dans le cas de CIVD.

Plaquettes		
Thrombopénie < 150 G/L	Valeurs normales 150 – 400 G/L	Thrombocytose > 400 G/L

- **Neutropénie fréquente**

Polynucléaires neutrophiles			
Agranulocytose < 0,5 G/L	Neutropénie < 1,5 G/L	Valeurs normales 1,5 – 7,5 G/L	Neutrophilie > 7,5 G/L

- **Leucocytose variable, allant de la leucopénie (< 4 G/L) à l'hyperleucocytose majeure (> 100 G/L)**

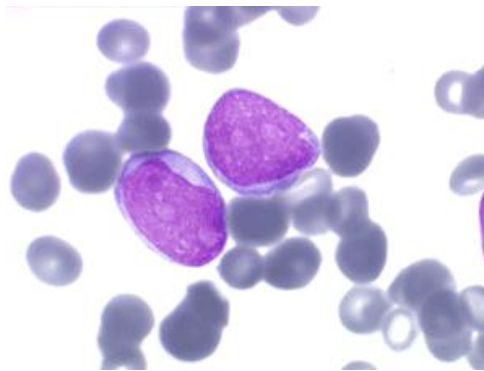
Leucocytes		
Leucopénie < 4 G/L	Valeurs normales 4 – 10 G/L	Hyperleucocytose > 10 G/L



- **Présence de blastes dans le sang : blastose sanguine**

Les blastes sont des cellules dites malignes, à différencier des cellules immatures qui sont les précurseurs des cellules sanguines. Ces blastes sont des cellules de taille moyenne, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, à la chromatine fine, au cytoplasme peu abondant très basophile et susceptible de contenir des granulations, voire un ou plusieurs corps d'Auer (fin bâtonnet azurophile).

Ces cellules immatures précurseurs sont physiologiquement présentes dans la moelle à un faible pourcentage (<5 %). Lors d'un excès de blaste dans la moelle, ceux-ci peuvent alors passer dans le sang. Cependant, l'absence de blastes circulants n'exclut pas le diagnostic de leucémie aigüe (14).



*Figure 7 : blaste dans le sang d'après cytologie-sanguine.com*

### **2.2.2. MYELOGRAMME**

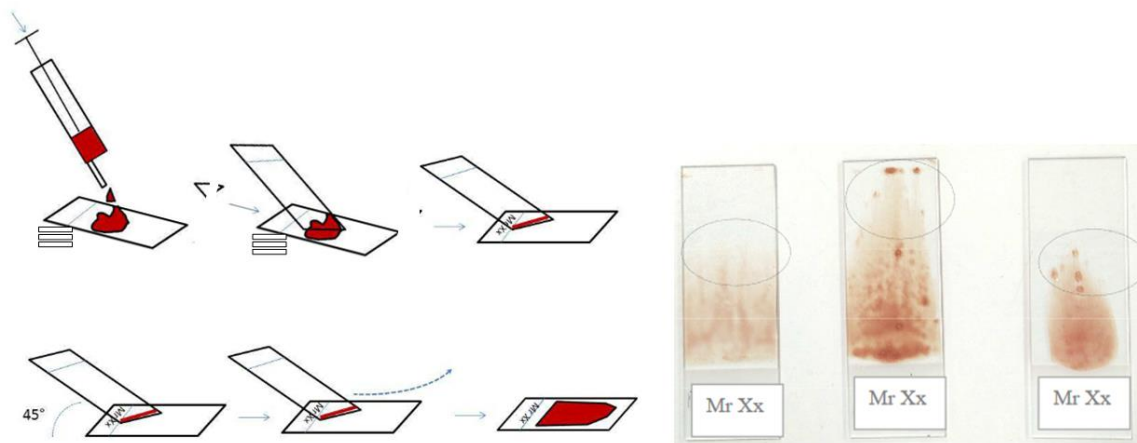
Le myélogramme correspond à l'analyse des cellules de la moelle osseuse et est indispensable pour confirmer le diagnostic. Il se fait après une ponction et aspiration de moelle osseuse.

La ponction peut être faite au niveau des os plats chez l'adulte : au niveau du sternum ou de l'os iliaque. Il est réalisé à l'aide d'un trocart de Mallarmé et d'une seringue afin de prélever de la moelle osseuse.



*Figure 8 : ponction de moelle osseuse à l'aide d'un trocart de Mallarmé - Hématologie, Université & CHU de Tours*

Celle-ci sera d'une part étalée sur des lames (frottis médullaire) et d'autre part introduite dans des tubes (héparinés ou EDTA) pour être utilisée pour l'immunophénotypage, le caryotype, la biologie moléculaire.



*Figure 9 : étalement de moelle osseuse sur lame – Protocole de réalisation de frottis médullaire du CHU Bretonneau à Tours*

Pour analyser la morphologie des cellules, les lames sont séchées, colorées au MGG (May-Grünwald-Giemsa) avant d'être observées au microscope. Sur un frottis de moelle, au moins 500 cellules nucléées doivent être comptées (3).

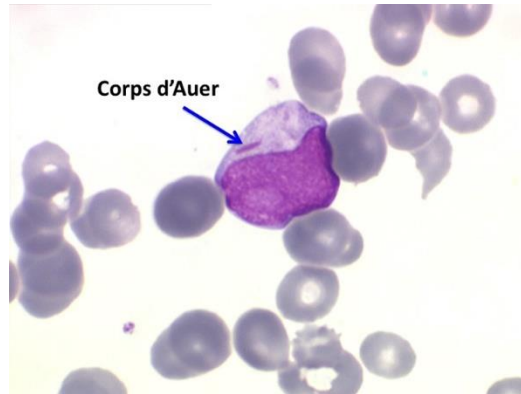
Dans le cas où l'aspiration de moelle est impossible, il est possible de réaliser une biopsie ostéo médullaire (BOM). C'est le cas lorsqu'il existe une myélofibrose dans les LAM7 par exemple (14).

La ponction de moelle osseuse peut être une source d'angoisse pour le patient. Il est important d'en connaître les étapes afin de le rassurer au mieux au moyen de différentes fiches récapitulatives existantes (15).

### • Analyse cytologique

L'analyse cytologique se compose de plusieurs étapes :

- Evaluation de la richesse de la moelle. Elle peut être envahie, riche, normale, pauvre ou désertique. On observe généralement une moelle riche ou envahie contrastant avec les cytopénies périphériques.
- Densité en mégacaryocytes : ce sont des cellules géantes qui sont les précurseurs des plaquettes. Ils peuvent être de densité augmentée, normale, diminuée, rares ou absents. Dans le cas de LAM, ils sont souvent rares ou absents.
- Calcul des pourcentages et de la morphologie des cellules des différentes lignées.
- La présence de blastes : un pourcentage de blastes supérieur à 20 % permet d'affirmer le diagnostic de LAM. Les myéloblastes, monoblastes, mégacaryoblastes et blastes indifférenciés sont inclus dans le compte des blastes (3). Dans le cytoplasme des blastes on peut retrouver des corps d'Auer, quelques fois en fagots qui sont spécifiques des LAM3.



*Figure 10 : blastes médullaires contenant un corps d'Auer d'après cytologie-sanguine.com*

- **Analyse cytochimique**

L'analyse cytologique est complétée d'une analyse cytochimique qui permet d'affirmer le caractère myéloïde des cellules en excès.

L'examen cytochimique va rechercher une activité myéloperoxydasique des cellules blastiques. La myéloperoxydase est une enzyme spécifique des cellules myéloïdes. Si la myéloperoxydase (MPO) est retrouvée dans plus de 3 % des blastes, le diagnostic de LAM pourra être retenu. À l'inverse, une activité myéloperoxydasique négative ne permet pas d'écarter le diagnostic de LAM.

### **2.2.3. IMMUNOPHENOTYPAGE**

L'immunophénotypage par cytométrie en flux est une technique qui permet de détecter les antigènes exprimés à la surface d'une cellule en utilisant des anticorps spécifiques couplés à des fluorochromes. Cette technique peut être utilisée sur un prélèvement de sang, de moelle osseuse, de liquide céphalo-rachidien (LCR) ou de toute suspension cellulaire.

L'échantillon va être mis en contact d'un panel d'anticorps marqués par un fluorochrome et adaptés à la pathologie suspectée. L'immunophénotypage a un intérêt dans le diagnostic mais aussi dans le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement.

Dans le cadre des leucémies aiguës, l'immunophénotypage permet de confirmer la nature blastique des cellules par la présence de marqueurs d'immaturité et de déterminer leur lignée : lymphoïde B, T ou myéloïde (16).

<b>Marqueurs de précurseurs</b>	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
<b>Marqueurs granulocytaires</b>	CD65, myéloperoxydase cytoplasmique
<b>Marqueurs monocytaires</b>	CD14, CD36, CD64
<b>Marqueurs mégacaryocytaires</b>	CD41 (glycoprotéine IIb/IIIa), CD61 (glycoprotéine IIIa)
<b>Marqueurs érythrocytaires</b>	CD235a (glycophorine A), CD36

*Tableau I : marqueurs des lignées myéloïdes des leucémies aiguës myéloïdes (11)*

#### **2.2.4. BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Depuis l'instauration de la nouvelle classification diagnostique de l'OMS, les analyses moléculaires et cytogénétiques sont devenues à la fois des outils pronostiques et diagnostiques. La biologie moléculaire a un intérêt majeur dans les LAM à caryotype normal.

Le but de la biologie moléculaire est d'amplifier afin de détecter une séquence d'ADN ou d'ARN connue. On utilise des techniques de réaction en chaîne par polymérase (PCR), de RT-PCR (reverse transcriptase PCR), de PCR multiplex.

Cette technique nous permet de détecter la présence de transcrits de fusion, de mutations qui sont connues dans les LAM. La détection de ces anomalies est indispensable puisqu'elle peut nous permettre d'affiner le diagnostic, d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles, d'orienter la prise en charge et d'établir le pronostic.

Trois principaux marqueurs sont utilisés pour orienter la prise en charge thérapeutique : les mutations des gènes *NPM1*, *CEBPA* et *FLT3* (17).

##### **2.2.4.1.FLT3**

Le gène FLT3 code pour un récepteur fms-like tyrosine kinase (TK) de classe III. Il est impliqué dans la différenciation, la prolifération et la survie des cellules souches hématopoïétiques.

Les anomalies du gène FLT3 sont parmi les plus fréquentes dans les LAM puisqu'on les retrouve dans 25 à 30 % des cas.

Les anomalies de FLT3 sont de 2 types :

- Duplication interne en tandem (FLT3-ITD), la plus fréquente et associée à un pronostic défavorable,
- Mutation ponctuelle affectant le codon 835 du second domaine tyrosine-kinase (FLT3-TKD), sans impact pronostique.

La connaissance du statut d'une mutation de FLT3 est intéressante pour guider la thérapeutique puisqu'il existe des molécules inhibitrices de FLT3.

#### ***2.2.4.2.NPM1***

Le gène de la nucléophosmine NPM1 code pour une phosphoprotéine ubiquitaire. Physiologiquement, la protéine NPM1 effectue la navette entre le noyau et le cytoplasme ; près de 40 variants ont été identifiés.

Les mutations de NPM1 sont associées à une augmentation de l'auto-renouvellement des cellules leucémiques, de l'instabilité génétique et une inhibition de l'apoptose.

Concernant leur impact pronostique, les mutations de NPM1 sont de pronostic favorable dans les LAM, mais seulement en l'absence de FLT3-ITD.

#### ***2.2.4.3.CEBPA***

Le gène CEBPA (CCAAT enhancer binding protein) code pour un facteur de transcription majeur du contrôle de la prolifération et la différenciation des progéniteurs myéloïdes. Une anomalie de ce gène provoque la perte de fonction de la protéine et est responsable d'un blocage de différenciation.

Les mutations confèrent un pronostic favorable uniquement si la mutation est bi-allélique.

#### ***2.2.4.4.AUTRES ANOMALIES MOLECULAIRES***

De nombreux autres anomalies sont intéressantes pour affiner le pronostic : DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, KMT2A, RUNX1, WT1, KIT, RAS, TP53, surexpression MECOM/EVI1.

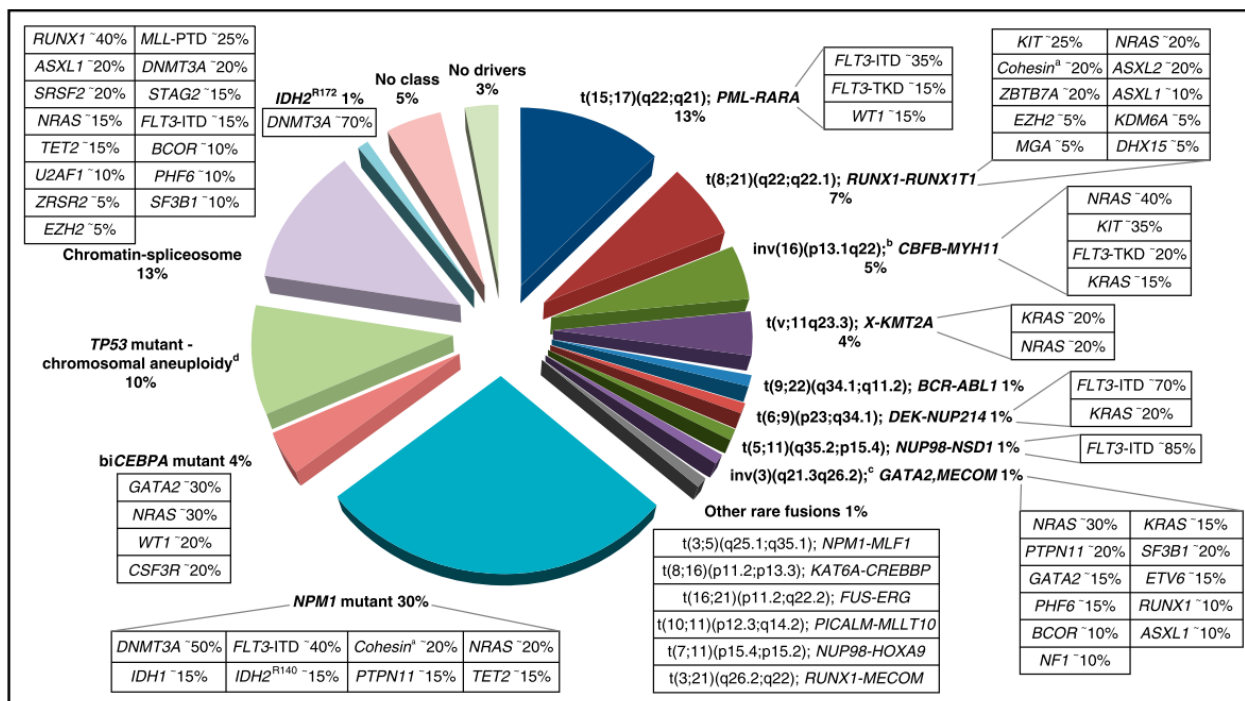


Figure 11 : diagramme des classes moléculaires de la LAM et les mutations génétiques concomitantes chez les patients adultes de moins de 65 ans (3)

## 2.2.4.5. SEQUENÇAGE HAUT DEBIT NGS

Les techniques du next generation sequencing (NGS) permettent le séquençage de grandes quantités d'ADN en un temps record. On utilisera un panel de gènes spécifiques des LAM afin de détecter ces anomalies.

### METHODE D'ANALYSE

Gènes analysés dans le panel

Gene	Exons	Gene	Exons	Gene	Exons	Gene	Exons
<i>ABL1</i>	4-6	<i>DNMT3A</i>	tous	<i>KDM6A</i>	tous	<i>RAD21</i>	tous
<i>ASXL1</i>	12	<i>ETV6/TEL</i>	tous	<i>KIT</i>	2,8-11, 13 + 17	<i>RUNX1</i>	tous
<i>ATRX</i>	8-10 et 17-31	<i>EZH2</i>	TOUS	<i>KRAS</i>	2+3	<i>SETBP1</i>	4
<i>BCOR</i>	tous	<i>FBXW7</i>	9+10+11	<i>MLL</i>	10	<i>SF3B1</i> <sup>1</sup>	13 - 16
<i>BCORL1</i>	tous	<i>FLT3</i>	14+15+20	<i>MPL</i>	10	<i>SMC1A</i>	2, 11, 16 + 17
<i>BRAF</i>	15	<i>GATA1</i>	2	<i>MYD88</i>	3-5	<i>SMC3</i>	10,13,19,23,25+28
<i>CALR</i>	9	<i>GATA2</i>	2-6	<i>NOTCH1</i>	26-28 + 34	<i>SRSF2</i>	1
<i>CBL</i>	8+9	<i>GNAS</i>	8+9	<i>NPM1</i>	12	<i>STAG2</i>	tous
<i>CBLB</i>	9, 10	<i>HRAS</i>	2+3	<i>NRAS</i>	12,14,18	<i>TET2</i>	3-11
<i>CBLC</i>	9, 10	<i>IDH1</i>	4	<i>PDGFRA</i>	12,14,18	<i>TP53</i>	2-11
<i>CDKN2A</i>	tous	<i>IDH2</i>	4	<i>PHF8</i>	tous	<i>U2AF1</i>	2 + 6
<i>CEBPA</i>	tous	<i>IKZF1</i>	tous	<i>PTEN</i>	5 + 7	<i>WT1</i>	7 + 9
<i>CSF3R</i>	14-17	<i>JAK2</i>	12+14	<i>PNP11</i>	3 + 13	<i>ZRSR2</i>	tous
<i>CUX1</i>	tous	<i>JAK3</i>	13				

Tableau II : panel de gènes utilisés en NGS au CHU de Tours

### **2.2.5. CYTOGENETIQUE**

La cytogénétique est un examen indispensable lors de l'évaluation d'une LAM au diagnostic car les anomalies cytogénétiques détectées constituent l'un des plus puissants facteurs pronostiques de cette pathologie.

#### **2.2.5.1. CARYOTYPE**

Le caryotype permet d'obtenir la formule chromosomique du patient. Il peut être réalisé sur les cellules du sang ou de la moelle osseuse. Le prélèvement contenant les blastes est mis en culture et traité pour obtenir un nombre suffisant de cellules mitotiques qui seront analysées en cytogénétique conventionnelle.

Lorsqu'aucune anomalie chromosomique n'est détectée, on parle de caryotype normal. S'il y a une ou deux anomalies, le caryotype est dit anormal, et à partir de 3 anomalies, le caryotype est qualifié de complexe.

Le caryotype permet de visualiser des anomalies de nombre comme la trisomie, monosomie et des anomalies de structure comme les délétions, translocations. Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

La définition du caractère clonal d'une anomalie repose sur la présence de deux mitoses au moins possédant le même gain chromosomique (même chromosome surnuméraire) ou la même anomalie de structure, et par la présence de trois mitoses présentant la même perte chromosomique.

Il existe un certain nombre d'anomalies chromosomiques récurrentes dans les LAM. La présence d'une ou plusieurs de ces anomalies permet d'affiner le pronostic de la maladie.

La présence de certaines anomalies est suffisante pour poser le diagnostic de LAM même s'il y a moins de 20 % de blastes dans la moelle : c'est le cas pour les translocations t(8;21) ou t(15;17), ainsi que pour les inversions inv(16).

Les anomalies récurrentes avec leur fréquence dans les LAM chez l'adulte sont présentées dans le tableau suivant :

t(15;17)(q22;q21); PML-RARA	13 %
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1	5 à 10%
inv(16)(p13.1q22); CBFB-MYH11	5 à 10 %
t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A	5 à 10%
t(v;11q23.3); X-KMT2A	4 %
t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL	0,5 à 2 %
t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214	1 %
t(5;11)(q35.2;p15.4); NUP98-NSD1	1 %
Inv(3)(q21.3q26.2); GATA2,MECOM	1 à 2 %
t(3;5)(q25.1;q35.1); NPM1-MLF1	1 %
t(8;16)(p11.2;p13.3); KAT6A-CREBBP	
t(16 ;21)(p11.2;q22.2); FUS-ERG	
t(10.11)(p12.3;q14.2); PICALM-MLLT10	
t(7;11)(p15.4 ;p15.2) ; NUP98-HOXA9	
t(3;21)(q26.2 ;q22) ; RUNX1-MECOM	

*Tableau III : anomalies récurrentes avec leur fréquence dans les LAM (3)*

On considère que 30 % des patients atteints de LAM présentent une translocation équilibrée lors du diagnostic. Certaines de ces anomalies sont associées à des types particuliers de leucémies selon la classification French-American-British (FAB) :

- Les LAM avec t(15;17) sont exclusivement des LAM3 (LAP)
- Les LAM avec t(8;21) sont associées aux LAM2
- Les LAM associées à une t(16 ;16) ou une inv(16) sont des LAM4 avec éosinophiles anormaux (LAM4Eo)

Ces translocations aboutissent à la naissance de transcrits de fusions détectables par biologie moléculaire.

On retrouve un caryotype normal dans 40 % des LAM. Dans ce cas, la biologie moléculaire a un rôle très important pour affiner le pronostic.



### **2.2.5.2. HYBRIDATION IN SITU EN FLUORESCENCE (FISH)**

De nombreuses anomalies génétiques peuvent échapper au caryotype classique et n'être mises en évidence que par cytogénétique moléculaire. La technique de FISH est alors très utile pour compléter le caryotype. Elle permet de préciser certaines anomalies chromosomiques et de mettre en évidence des anomalies de plus petite taille voire cryptiques.

Cette technique repose sur la détection de séquences d'acides nucléiques à l'aide de sondes constituées d'ADN complémentaire et couplées à un fluorochrome. La détection des signaux spécifiques se fait au microscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques de chacun des fluorochromes employés.

## **3. CLASSIFICATIONS ET PRONOSTIC**

### **3.1. CLASSIFICATIONS**

#### **3.1.1. ANCIENNE CLASSIFICATION FAB**

Cette classification établie en 1976 distingue 8 sous-types de LAM classés de M0 à M7. La classification FAB est basée sur la morphologie et le stade de différenciation des blastes. Elle est encore fréquemment utilisée.

Sous-type	Nom	Fréquence (18)
M0	LAM avec différenciation minimale	5 %
M1	LAM sans maturation	15 %
M2	LAM avec maturation	25 %
M3	Leucémie promyélocytaire aiguë	10 %
M4	Leucémie aiguë myélomonocytaire	20 %
M4Eo	Leucémie aiguë myélomonocytaire avec éosinophilie	5 %
M5	Leucémie aiguë monocytaire ou monoblastique	10 %
M6	Leucémie érythroblastique aiguë, ou érythroleucémie	5 %
M7	Leucémie aiguë mégacaryocytaire, ou mégacaryoblastique	5 %

*Tableau IV : classification FAB (19)*

### 3.1.2. NOUVELLE CLASSIFICATION OMS

L'OMS a développé une classification des LAM en tenant compte des données cytogénétiques, moléculaires et cliniques. Il s'agit ici de la version 2016 de cette classification (20).

On distingue 6 groupes dont 2 groupes mineurs :

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	<p>LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1</p> <p>LA promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12); PML - RARA</p> <p>LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFB - MYH11</p> <p>LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)</p> <p>LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214</p> <p>LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM</p> <p>LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1</p> <p>LAM avec mutation NPM1</p> <p>LAM avec mutation bi allélique CEBPA</p> <p>Entités provisoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec BCR-ABL1</li> <li>- LAM avec mutation RUNX1</li> </ul>
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	<p>LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif / dysplasique</p> <p>LAM avec dysplasie multilignée (dysplasie <math>\geq</math> 50 % des cellules dans au moins 2 lignées myéloïdes)</p> <p>LAM avec anomalies cytogénétiques de type SMD</p>
LAM post chimiothérapie	
LAM sans autre spécification	<p>LA myéloblastique avec différenciation minimale (FAB : LAM0)</p> <p>LA myéloblastique sans maturation (FAB : LAM1)</p> <p>LA myéloblastique avec maturation (FAB : LAM2)</p> <p>LA myélomonocytaire (FAB : LAM4)</p> <p>LA monoblastique / monocytaire (FAB : LAM5)</p> <p>LA érythroïde pure</p> <p>LA mégacaryoblastique (FAB : LAM7)</p> <p>LA myéloblastique à composante basophile</p> <p>LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)</p>
Sarcomes myéloïdes	
Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle	

*Tableau V : classification OMS*

## **3.2. ASPECTS PRONOSTIQUES AVANT TRAITEMENT**

Le pronostic des LAM est variable en fonction des patients, il dépend à la fois des caractéristiques du patient, des spécificités de la LAM dont il est atteint et de la réponse au traitement.

Le pronostic est classé en plusieurs catégories : favorable, intermédiaire ou défavorable. Cet aspect pronostique va permettre d'orienter la prise en charge thérapeutique.

### **3.2.1. FACTEURS PRONOSTIQUES LIES AU PATIENT**

L'âge avancé est indépendamment associé à un facteur de mauvais pronostic. La présence de comorbidités et la dégradation de l'état général, qui augmentent avec l'âge, peuvent être un frein à l'administration de certaines chimiothérapies et à l'allogreffe de CSH (3). Ces paramètres ne sont pas des facteurs de risque en tant que tel mais constituent un risque plus important de décès précoce au cours de la chimiothérapie.

Avec l'âge, l'incidence des anomalies génétiques dites « favorables » diminue au profit des anomalies de plus mauvais pronostic (21).

Le sexe et l'ethnie sont aussi des facteurs de risque. Par exemple, une étude américaine montre une surreprésentation de LAM avec fusion PML-RAR et RUNX1-RUNX1T1 chez les Afros-Américains tandis qu'on retrouve de façon plus fréquente des caryotypes normaux chez les sujets blancs (22).

### **3.2.2. FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MALADIE**

- **Présentation clinique**

La présence d'une hyperleucocytose initiale est liée à un plus mauvais pronostic et s'associe à un taux de mortalité plus élevé. La présence d'une CIVD est également un facteur de plus mauvais pronostic de même qu'une atteinte neuro-méningée.

- **Cytologie**

Les LAM de type M0, M6 et M7 selon la classification FAB sont de plus mauvais pronostic. Les LAM M3 et M4Eo sont, quant à elles, de bon pronostic (13).

- **Caractère secondaire**

Les LAM secondaires à une hémopathie sont associées à un risque intermédiaire ou défavorable. Elles présentent un taux de rémission complète (RC) plus faible que les LAM de novo et un pronostic plus péjoratif (23).

- **Anomalies génétiques**

Ce sont les caractéristiques génétiques qui constituent l'élément pronostique le plus important. Lorsque que le caryotype est normal, ce sont les informations apportées par la biologie moléculaire qui vont nous permettre de définir le pronostic.

Groupe pronostique	Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires
Pronostic favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	NPM1 muté sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD</i> faible*
	Mutation biallélique <i>CEBPA</i>
Pronostic intermédiaire	Mutation <i>NPM1</i> et <i>FLT3-ITD</i> élevé
	NPM1 sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD</i> faible
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	Anomalies cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables
Pronostic défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23.3); réarrangement <i>KMT2A</i>
	inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	-5 ou del(5q); -7; anomalie en (17p);
	Caryotype complexe ( $\geq 3$ anomalies à l'exclusion des anomalies récurrentes de la classification OMS), caryotype monosomique
	Mutation <i>RUNX1</i>
	Mutation <i>ASXL1</i>
	Mutation <i>TP53</i>

Tableau VI : risque génétique des leucémies aiguës myéloblastiques selon ELN (3)

\*FLT3 faible = ratio AUC (FLT3-ITD) sur AUC (FLT3 sauvage) < 0,5

FLT3 élevé = ratio AUC (FLT3-ITD) sur AUC (FLT3 sauvage)  $\geq 0,5$

## 4. SUIVI DE LA MALADIE

Un suivi de qualité même après la fin du traitement est important pour assurer la meilleure prise en charge possible. Il a pour objectif de détecter les rechutes, de détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement, de prévenir ou détecter précocement la survenue d'un cancer secondaire et d'organiser les soins de support nécessaires (3).

### 4.1. DEFINITIONS

#### 4.1.1. REPONSES AUX TRAITEMENTS

Rémission complète sans maladie résiduelle (RC<sub>MRD</sub>-) :

- Rémission complète avec négativité du ou des marqueurs moléculaires en RT-qPCR ou cytométrie en flux

Rémission complète (RC) :

- Blastos médullaires < 5 %
- Absence de blastos circulants
- Absence de blastos à corps d'Auer
- Neutrophiles  $\geq 1$  G/L ou plaquettes  $\geq 100$  G/L

Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) :

- Critères de rémission complète
- Mais neutrophiles < 1 G/L ou plaquettes < 100 G/L

Rémission morphologique (RM) :

- Blastos médullaires < 5 %
- Absence de blastos à corps d'Auer
- Absence de maladie extramédullaire
- Pas de rémission hématologique requise

Rémission partielle (RP) :

- Critères hématologiques de RC
- Blastos médullaires résiduels entre 5 et 25 %
- Diminution d'au moins 50 % de blastos médullaires par rapport au diagnostic

#### 4.1.2. ECHEC DU TRAITEMENT

Maladie réfractaire primaire :

- Pas de RC ni de RCi après 2 cures de chimiothérapie intensive, en excluant les patients décédés en aplasie ou de cause indéterminée.

#### Décès en aplasie :

- Décès survenant 7 jours ou plus après la fin du traitement, en période de cytopénie avec une moelle hypoplasique ou aplasique et sans blastes résiduels, recueillie 7 jours au plus avant le décès.

#### Décès de cause indéterminée :

- Décès survenant avant la fin de la chimiothérapie ou moins de 7 jours après la fin de la chimiothérapie ; ou décès survenant plus de 7 jours après la fin du traitement initial, sans blastes circulants dans le sang, mais aucun examen de la moelle osseuse disponible.

### **4.1.3. DEFINITIONS PROPRES AUX ESSAIS CLINIQUES**

#### Survie globale (SG = overall survival OS) :

- Survie (en mois ou en années) mesurée depuis l'entrée dans l'essai clinique ou depuis la date de diagnostic jusqu'à la date du décès quelle qu'en soit la cause.

#### Survie sans rechute (Relapse free survival RFS) :

- Définie seulement pour les patients qui ont atteint une RC ou RCi.
- Survie mesurée depuis la date d'obtention d'une rémission jusqu'à la date de rechute ou de décès quelle qu'en soit la cause.

#### Survie sans événement (Event-free survival EFS) :

- Survie mesurée depuis la date d'entrée dans l'essai jusqu'à la date d'obtention d'une maladie réfractaire primaire, d'une rechute après RC ou RCi ou du décès quelle qu'en soit la cause.

#### Maladie progressive (MP) :

- Augmentation de plus de 50 % de blastes médullaires ou persistance de plus de 70 % de blastes médullaires pendant au moins 3 mois, sans augmentation des neutrophiles au-dessus de 0,5 G/L ou des plaquettes au-dessus de 50 G/L, ou bien l'augmentation de plus de 50 % blastes périphériques au-delà de 25 G/L.

#### Maladie stable :

- Absence de RC<sub>MRD</sub>-, RC, RCI, RP, RM et absence de critères de maladie progressive.

### **4.1.4. RECHUTE**

#### Rechute hématologique (après RC<sub>MRD</sub>-, RC, RCi) :

- Blastos médullaires inférieurs ou égaux à 5 % ou réapparition de blastes dans le sang ou développement d'une maladie extramédullaire

#### Rechute moléculaire (après RC<sub>MRD</sub>-) :

- Réapparition d'une maladie résiduelle détectable en RT-qPCR ou cytométrie en flux.

## **4.2. MALADIE RESIDUELLE**

L'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) est un caractère très important pour suivre l'évolution de la maladie. Elle a pour but d'évaluer l'ensemble des cellules malignes persistant dans l'organisme et non détectables par les techniques morphologiques classiques. Le suivi de la MRD permet d'évaluer individuellement l'efficacité, la réponse au traitement, de prévoir précocement le risque de rechute et d'adapter la prise en charge thérapeutique. La MRD sera évaluée plusieurs fois au cours du traitement (24).

Pour détecter cette maladie résiduelle, il faut utiliser les techniques les plus sensibles possibles : cytométrie en flux (CMF), PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR). On va suivre la persistance ou la décroissance de marqueurs présents au diagnostic.

Une décroissance importante après l'induction serait associée à un taux de rechutes plus faible (25).

## **4.3. SUIVI POST TRAITEMENT**

Le suivi de la maladie associe un suivi biologique et clinique, notamment pour surveiller les effets indésirables des traitements, avec un schéma de base comme suit (13,26) :

1ère année post-traitement : Un bilan biologique est à réaliser tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois suivant la fin du traitement puis 1 fois par mois.

Il est recommandé de programmer une consultation avec un médecin hématologue tous les 3 mois.

2ème et 3ème année post-traitement : Il est important que le patient réalise un bilan biologique tous les 2 mois et soit suivi en consultation tous les 4 mois.

4ème et 5ème année post-traitement : Le suivi devient de moins en moins fréquent avec le temps. On recommande de réaliser un bilan biologique tous les 3 mois et une consultation de suivi tous les 6 mois.

Le suivi, qu'il soit clinique ou biologique est donc relativement soutenu pendant 5 ans post-traitement de la LAM.

Après 5 ans : Il est recommandé que les patients soient suivis en consultation 1 fois par an. Un bilan biologique devra être réalisé 1 à 2 fois par an.

Le suivi à long terme de la maladie résiduelle n'est utile que si un traitement potentiellement curateur est disponible en cas de rechute.

Un myélogramme ne devra être réalisé que lorsque l'hémogramme est anormal.

Il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque à 1 an, 5 ans et 10 ans.

#### **4.4. FACTEURS PRONOSTIQUES APRES TRAITEMENT**

Les données de la réponse au traitement ont également un impact pronostique.

L'obtention d'une aplasie non blastique à l'issue de l'induction est considérée comme un facteur de bonne réponse thérapeutique. L'absence de sortie d'aplasie ou une correction de la neutropénie sans correction de la thrombopénie fait suspecter un échec du traitement d'induction et une chimiorésistance primaire, de mauvais pronostic (27).

L'obtention d'une RC est un facteur pronostique majeur avec un impact direct en terme d'OS pour le patient. Il a ainsi été montré que la survie à 5 ans des patients en rémission partielle ou résistants au traitement était inférieure à celle des patients en RC (27).



## **2<sup>e</sup> PARTIE : TRAITEMENTS DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE**

# 1. PRISE EN CHARGE ET PRINCIPES THERAPEUTIQUES

La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, en plusieurs temps.

Le traitement d'induction consiste en une chimiothérapie d'attaque intensive, il a pour objectif la rémission complète. Réalisé lors d'une hospitalisation d'au minimum un mois, ce traitement comporte une ou deux cures de polychimiothérapie et comprend 4 phases :

1. La réduction blastique ;
2. L'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines) ;
3. La régénération ;
4. La rémission.

Le traitement de consolidation a pour objectif de prévenir une rechute. Il commence après l'obtention d'une rémission complète, clinique et biologique. Il comporte une ou plusieurs cures de chimiothérapie. C'est à ce moment-là que peut être proposée une greffe de CSH, précédée d'une chimiothérapie intensive de conditionnement.

Le traitement d'entretien est réalisé en ambulatoire et peut ne pas être nécessaire, notamment en cas de greffe de CSH.

Il est recommandé d'inclure le patient dans un essai thérapeutique dès que possible.

## 1.1. BILAN PRE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), un certain nombre d'examens est à réaliser avant l'initiation du traitement (26).

Bilan biologique :

- Bilan d'hémostase : nécessaire pour rechercher une coagulation intra vasculaire disséminée. Cette CIVD peut être provoquée par la libération d'activateurs de la coagulation présents dans les granules des myéloblastes, typique du sous type LAM3. Le bilan de coagulation montre alors une consommation du facteur V et du fibrinogène, ainsi qu'une élévation des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) et des D-dimères. Parallèlement on retrouve une thrombopénie.
- Bilan métabolique : ionogramme sanguin, fonction rénale, calcémie, phosphatémie, uricémie, LDH à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale, bilan hépatique. L'hyperuricémie est pratiquement constante au diagnostic et justifie la mise en route précoce d'une hyperdiurèse alcaline en particulier chez les patients hyperleucocytaires.
- Bilan pré-transfusionnel : groupage sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en vue des nombreuses transfusions qui seront nécessaires au cours du traitement.

- Typage HLA du patient et de la fratrie dans le cas où une allogreffe de CSH serait proposée en fonction des facteurs pronostiques.
- Bilan infectieux : hémocultures et prélèvements au niveau des sites suspects en cas de fièvre.
- Ponction lombaire : à réaliser en cas de signes d'appel neurologique ou d'hyperleucocytose > 100 G/L. On réalise un bilan biochimique associé à une recherche de blastes.
- Sérologies : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), cytomégalovirus (CMV), virus du zona et de la varicelle (VZV), Epstein-Barr virus (EBV). Ces sérologies sont à effectuer dès le diagnostic pour mettre en place des traitements prophylactiques si nécessaire.
- Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.

#### Imagerie :

- Électrocardiogramme et échographie cardiaque pour évaluer la fonction cardiaque. Cet examen est important dû à la cardiotoxicité des anthracyclines utilisées dans le traitement.
- Radiographie thoracique voire TDM thoracique en cas de signes d'appel pulmonaires.

Conservation des gamètes : il est possible de réaliser une conservation des gamètes dans un centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS).

## **1.2. PRISE EN CHARGE EN URGENCE**

### **• CIVD**

La CIVD est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en charge étiologique par le traitement de l'hémopathie et dans un délai plus court par la transfusion de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie sévère (plaquettes < 50 G/L), de plasma frais congelé pour corriger le déficit en fibrinogène et en facteurs de la coagulation.

### **• Syndrome de leucostase**

Les LAM hyperleucocytaires sont responsables de décès précoces liés à la leucostase. Il est nécessaire d'utiliser un traitement cytoréducteur (Hydroxyurée) pour éviter les complications. Une préphase de traitement par hydroxyurée permet de réduire le risque de décès précoce (28).

### **• Syndrome de lyse tumoral**

Un syndrome tumoral peut être présent avant traitement et peut être aggravé lors de la chimiothérapie d'induction. Il faut le prévenir et le traiter systématiquement avant de débiter la chimiothérapie.

La prévention se fait par hyperhydratation alcaline en IV et l'utilisation de traitement hypouricémiant (allopurinol) pour prévenir la formation d'acide urique.

Pour le traitement curatif, il faut traiter l'hyperuricémie par alcalinisation et recourir à l'utilisation d'urate oxydase (FASTURTEC®). L'hyperphosphorémie devra être contrôlée par utilisation de chélateur de phosphore. De même, on utilisera des chélateurs de potassium contre l'hyperkaliémie.

- **Atteinte méningée**

Lors d'une atteinte méningée, que l'on retrouve notamment dans les LAM hyperleucocytaires, LAM4 et LAM5, on aura recours à une chimiothérapie intrathécale.

### **1.3. THERAPIES D'INDUCTION**

Le protocole thérapeutique d'induction consiste en une chimiothérapie d'attaque intensive et dont l'objectif est d'obtenir la rémission complète (RC), condition nécessaire à une survie prolongée (29).

#### **1.3.1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE STANDARD « 3+7 »**

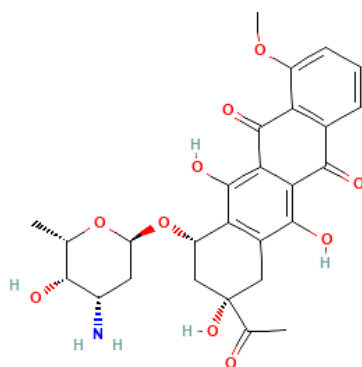
Le schéma thérapeutique "3+7" reste la chimiothérapie d'induction de référence depuis une trentaine d'années (4). Elle consiste en l'administration en intraveineuse pendant 3 jours d'anthracycline et de 7 jours de cytarabine (ARACYTINE®) (3,4,11).

- **Anthracyclines**

La daunorubicine (CERUBIDINE®), l'idarubicine (ZAVEDOS®) et la mitoxantrone (NOVANTRONE®) sont les anthracyclines pouvant être utilisées dans la chimiothérapie d'induction (4). C'est la daunorubicine qui est le plus souvent utilisée.

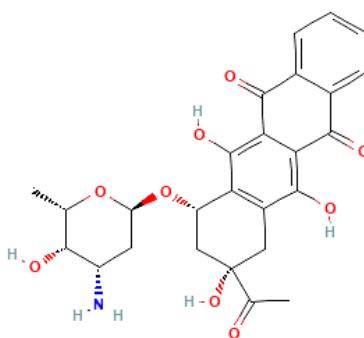
La chimiothérapie intensive par anthracycline se fait à hautes doses :

Classiquement pour la daunorubicine, on utilise une dose entre 60 à 90 mg/m<sup>2</sup>. Cependant, une étude a démontré que le taux de RC n'était pas significativement plus important et qu'il n'y avait pas d'allongement de la SG pour des doses de 90 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine en comparaison à des doses de 60 mg/m<sup>2</sup> pour une toxicité plus élevée (30). Il a également été démontré qu'une dose de 45 mg/m<sup>2</sup> était insuffisante puisqu'on trouvait moins de RC et un plus grand risque de rechutes. Chez le sujet âgé de plus de 60 ans, une dose de 90 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours serait plus efficace qu'une dose de 45 mg/m<sup>2</sup> sur la même durée (30,31). Quoi qu'il en soit la dose minimale efficace est de 60 mg/m<sup>2</sup> et il serait inutile de dépasser cette dose.



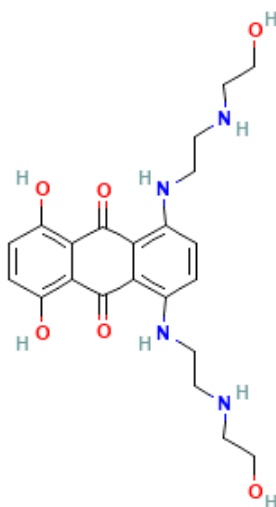
*Figure 12 : formule de la daunorubicine – PubChem CID : 30323*

Concernant l'idarubicine, on utilisera une dose de 12 mg/m<sup>2</sup>. Une étude a été menée et démontre un meilleur taux de RC si on utilise l'idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 jours comparativement à l'utilisation d'idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours ou de daunorubicine 80 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours (32).



*Figure 13 : formule de l'idarubicine – PubChem CID : 42890*

La mitoxantrone sera, quant à elle, administrée à la dose de 10 à 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours (4).

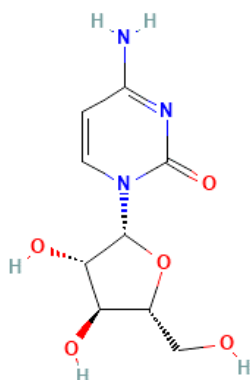


*Figure 14 : formule de la mitoxantrone – PubChem CID : 4212*

Il est important de souligner que les anthracyclines ont une toxicité cardiaque induite pouvant être présente jusqu'à plusieurs années après leur injection.

- **Cytarabine (ARACYTINE®)**

Les doses usuelles de cytarabine en phase d'induction sont de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup> par jour en intraveineuse pendant 7 jours (3,4,11). Les doses maximales ne devront pas dépasser 2 000 à 3 000 mg/m<sup>2</sup>, augmentant alors le risque de toxicité sans augmentation de l'efficacité de la molécule (3). Les doses plus élevées se sont montrées donc plus toxiques sans être plus efficaces, quelles que soient les anomalies cytogénétiques ou moléculaires.

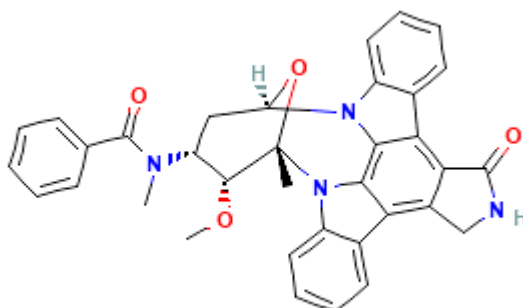


*Figure 15 : formule de la cytarabine – PubChem CID : 6253*

### 1.3.2. ASSOCIATIONS AU SCHEMA D'INDUCTION « 3+7 »

- **Inhibiteurs de tyrosine kinase FLT3 : Midostaurine (RYDAPT®)**

La midostaurine (RYDAPT®) est un inhibiteur oral du domaine tyrosine kinase de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase. Il s'agit d'un inhibiteur de forte affinité du domaine TK du récepteur à activité tyrosine kinase FLT3. Cette molécule inhibe à la fois les formes mutées ITD et TKD (tyrosine kinase domain). La midostaurine se lie au domaine catalytique tyrosine kinase de ces récepteurs et inhibe le signal mitogène médié par ces récepteurs ce qui provoque un arrêt de la croissance cellulaire (33).



*Figure 16 : formule de la midostaurine – PubChem CID : 9829523*

Son association avec le traitement d'induction en cas de mutation de FLT3 a montré une augmentation du taux de RC et de la SG sans tenir compte si le patient a bénéficié d'une transplantation de cellules souches (34). La midostaurine permet donc de renforcer la chimiothérapie d'induction.

En termes d'effets indésirables, une toxicité hématologique peut survenir incluant une cytopénie. Si le lien avec la midostaurine est suspecté, il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'à un retour des valeurs de neutrophiles, plaquettes et/ou hémoglobine à grade CTCAE  $\leq 2$  (common terminology criteria for adverse events). Le traitement pour alors être ré-introduit à 50 mg per os deux fois par jour et la dose pourra être progressivement augmentée à 100 mg per os deux fois par jours si cette dose est tolérée. Le traitement par midostaurine doit être arrêté définitivement si les cytopénies de grade 3 ou 4 suspectées d'être en lien avec la midostaurine sont récurrentes.

	Hémoglobine (g/L)	Leucocyte (G/L)	Granulocyte (G/L)	Plaquettes (G/L)
Grade 0	>110	> 4,0	> 2,0	> 100
Grade 1	95 – 109	3,0 – 3,9	1,5 – 1,9	75 – 99
Grade 2	80 – 94	2,0 – 2,9	1,0 – 1,4	50 – 74
Grade 3	65 – 79	1,0 – 1,9	0,5 – 0,9	25 – 49
Grade 4	<65	< 1	< 0,5	< 25

*Tableau VII : grades de toxicité hématologique – Classification selon l'OMS (35)*

Une toxicité non hématologique peut également survenir incluant des nausées et/ou vomissements. Si ces nausées/vomissements persistent malgré la prise d'antiémétiques, le traitement par midostaurine doit être interrompu pendant au moins 3 jours puis pourra être repris dans les mêmes modalités de posologie que pour la toxicité hématologique.

Il faut porter une attention aux résistances à ce traitement. Une des explications serait que lors de LAM avec mutations de FLT3, il existe des CSL qui se logent dans un compartiment de la moelle osseuse. Ces CSL persistent alors dans celle-ci (36).

Une autre explication à la résistance aux inhibiteurs de FLT3 serait que les ligands FLT3 sont surexprimés et bloqueraient alors l'action des inhibiteurs de tyrosine kinase sur les kinases FLT3.

La midostaurine a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en septembre 2017 via une procédure centralisée (37). Sa commercialisation a commencé en 2018 à l'hôpital et est désormais disponible à l'officine depuis décembre 2020 (38). Le médicament sera plus amplement détaillé dans la troisième partie.

- **Gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)**

Le gemtuzumab ozogamicine a obtenu son AMM en avril 2018 par procédure centralisée (39). Il est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aigüe myéloïde CD33+ de novo (à l'exception de la leucémie aigüe promyélocytaire) naïfs de traitements (40).

Une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et de paracétamol est recommandée 1 h avant l'administration du traitement afin de favoriser l'amélioration des symptômes liés à la perfusion.

Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'hypouricémiant doivent être prises.

Lors de la phase d'induction, la dose recommandée est de 3 mg/m<sup>2</sup>/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) administrée en perfusion de 2 heures à J1, J4 et J7 en association avec la daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion de 30 min de J1 à J3 et avec la cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion continue de J1 à J7 (40–42).

MYLOTARG® ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous MYLOTARG® quand il est administré avec la daunorubicine et la cytarabine (qui peuvent toucher plus de 3 personnes sur 10) sont les saignements et les infections sévères. Ces effets indésirables peuvent être graves chez plus d'une personne sur 10.

D'autres effets indésirables graves associés au traitement combiné sont les maladies du foie, notamment la maladie veino-occlusive, et le syndrome de lyse tumorale.

## **1.4. THERAPIES DE CONSOLIDATION**

Une fois la rémission complète atteinte, la deuxième phase du traitement consiste en un traitement de consolidation, qui a pour but de réduire le risque de rechute. Différentes stratégies existent et la décision est guidée par l'état général du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques de la maladie (indications d'allogreffe en première RC en fonction des caractéristiques cytogénétiques et plus récemment moléculaires) (43).

### **1.4.1. MOLECULES UTILISEES**

- **Hautes doses de cytarabine (HDAC) ou doses intermédiaires de cytarabine (IDAC)**

On retrouve la cytarabine en phase de consolidation à la posologie de 1000 à 3000 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour pendant 3 jours.

Les études menées n'ont pas donné d'avantage aux fortes doses de cytarabine (2000 - 3000 mg/m<sup>2</sup>/j) (HDAC). C'est ainsi que les doses les plus communément utilisées sont des doses intermédiaires (1000 - 1500 mg/m<sup>2</sup>) (IDAC) deux fois par jour pendant 5 ou 6 jours (11). On réalise de manière générale, 2 à 4 cycles de HDAC ou IDAC de consolidation.



- **Midostaurine (RYDAPT®)**

Comme pour le protocole d'induction, en cas de mutation de FLT3, la midostaurine sera utilisée en consolidation de J8 à J21 de chaque cure. Elle devra cependant être arrêtée 48h avant de débiter le protocole de conditionnement de la greffe. La midostaurine sera continuée en entretien, tous les jours jusqu'à ce qu'il y ait une rechute. S'il n'y a pas de rechute, on pourra atteindre jusqu'à 12 cycles de 28 jours.

- **Gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)**

Pour les patients présentant une RC après induction, le gemtuzumab ozogamicine peut être utilisé par voie IV – 3 mg/m<sup>2</sup>/dose en perfusion de 2 h jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 5 mg le J1. Jusqu'à 2 cycles de consolidation de daunorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 jours (1<sup>er</sup> cycle) ou 2 jours (2<sup>e</sup> cycle)) en association avec de la cytarabine (1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 h en perfusion de 2 h de J1 à J4) avec MYLOTARG® par voie IV sont recommandés (40).

#### **1.4.2. GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES**

La greffe de CSH voit son apparition dans les années 70 grâce aux avancées concernant les techniques de typage HLA, aux immunosuppresseurs et à la cryoconservation.

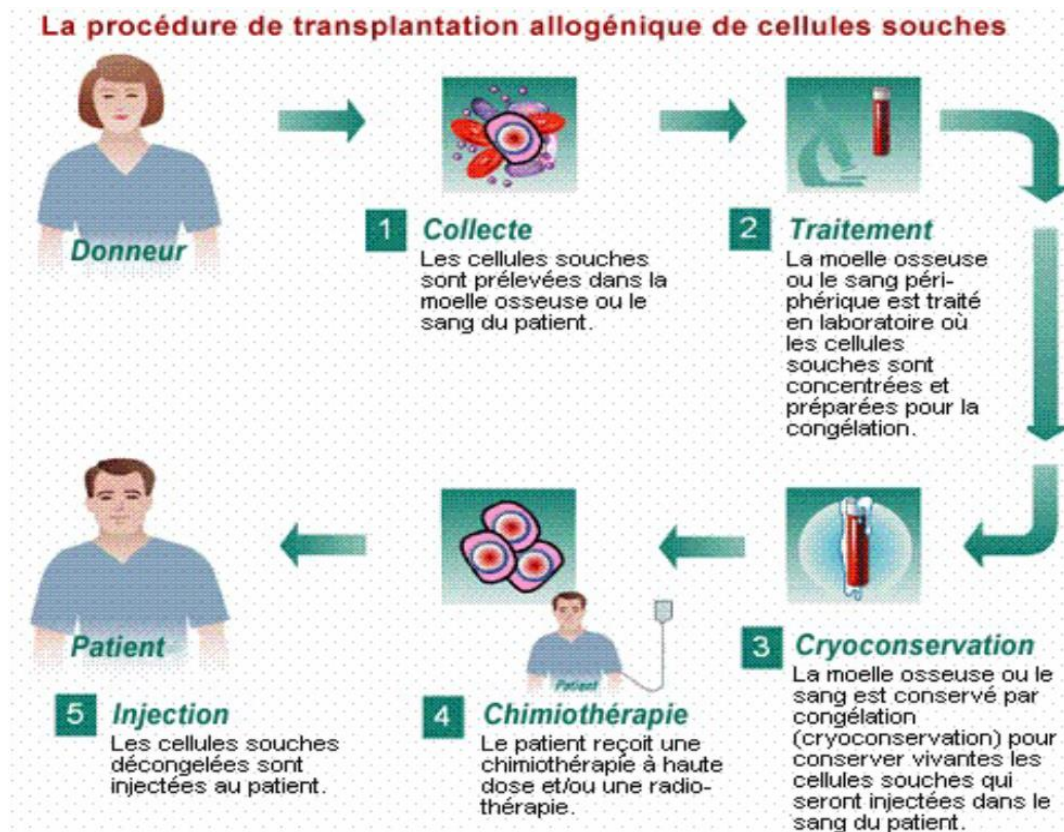
Les CSH peuvent être recueillies sur moelle osseuse, sur sang périphérique ou sur sang de cordon.

L'allogreffe est à distinguer de l'autogreffe. En effet, dans l'allogreffe de CSH le donneur et le receveur sont des personnes différentes et dans l'autogreffe de CSH, le donneur et le receveur sont la même personne (44,45).

##### **1.4.2.1.ALLOGREFFE**

L'allogreffe présente un triple intérêt. Elle permet d'éradiquer les cellules cancéreuses via le traitement de conditionnement, de reconstruire l'hématopoïèse et l'immunité du receveur à partir de cellules souches d'un donneur sain. Cette immunité reconstruite a un effet bénéfique puisque le greffon va lutter contre les cellules malignes du receveur. C'est ce qu'on appelle l'effet GVL, qui signifie graft versus leukemia, soit greffon contre leucémie.

Cet effet bénéfique GVL est cependant contrebalancé par l'effet GVH, signifiant graft versus host, soit greffon contre l'hôte. Cet effet est lié au conditionnement, il s'agit du revers de la reconstitution immunologique et présente un risque certain de morbi-mortalité.



*Figure 17 : schéma d'une greffe allogénique – Cours de la faculté de pharmacie de Tours 2019*

Avant toute greffe, il est primordial de vérifier la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur permettant ainsi de limiter l'effet GVH. Le typage HLA I (A, B) et II (DR DP DQ) peut prendre plusieurs semaines, il se fait sur lymphocytes périphériques. Il est recherché au mieux une compatibilité 10/10.

Un examen clinique et interrogatoire sur les événements immunisants (comme des transfusions, grossesses) seront réalisés chez le donneur, ainsi qu'un bilan préopératoire, un bilan sérologique VIH, VHB, VHC, CMV, EBV, toxoplasmose, un bilan de la fonction rénale, de la fonction hépatique, une radiographie thoracique et un électrocardiogramme.

Une greffe est dite géno-identique quand elle est intrafamiliale ; syngénique si le donneur est un vrai jumeau du receveur et s'apparente alors aux autogreffes. Il existe 25 % de chances de compatibilité A, B, C, DR entre le patient et l'un de ses frères et sœurs.

Une greffe est dite phéno-identique lorsqu'il s'agit d'un donneur vivant volontaire. Elle est réalisée en absence de donneur familial et les chances de compatibilité dépendent de la fréquence des antigènes HLA du patient au sein de la population. La recherche du donneur se fait sur fichier national voire international qui est géré par l'Agence de biomédecine.

Historiquement, l'âge du patient était le seul critère pris en compte pour la décision de greffe. Désormais, le score de comorbidités de Sorror permet d'aiguiller cette décision.

- **Conditionnement**

Il s'agit d'un traitement lourd réalisé avant la greffe pour éviter au patient un rejet, souvent par chimiothérapie ou par irradiation corporelle totale.

Le conditionnement peut être myéloablatif ou non myéloablatif (RIC en anglais, pour Reduced intensity conditioning). Le conditionnement myéloablatif permet l'élimination des cellules cancéreuses mais également une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet du greffon.

La toxicité en est plus importante qu'un conditionnement non myéloablatif, motivant la sélection uniquement de patients jeunes sans comorbidités. Le conditionnement non myéloablatif permet d'éviter le rejet avec des doses suffisamment fortes mais également suffisamment faibles pour permettre aux cellules du donneur une action contre les cellules cancéreuses du receveur. L'effet GVL est ainsi médié par les lymphocytes T et les cellules natural killer (NK) allo-réactifs du greffon. La toxicité en est moindre que le conditionnement myéloablatif, son utilisation sera possible chez les personnes âgées ou les patients avec comorbidités

- **Complications**

La complication la plus redoutée reste la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease ou GVHD) entraînant le rejet du greffon. Elle est plus fréquente dans les conditionnements non myéloablatif et peut très bien survenir au début de la greffe (GVHD aiguë) comme plus tardivement (GVHD chronique).

On rappellera que la mortalité globale est d'environ 30 %.

- **Dans les LAM (3)**

A l'heure actuelle, il est possible de trouver un donneur pour la plupart des patients et l'allogreffe chez les sujets âgés (jusqu'à 75 ans) souffrant de LAM est possible grâce au conditionnement non myéloablatif.

En réalité, seulement une minorité de patients bénéficient d'allogreffe en raison de leur âge, des comorbidités (Score de Sorrow), de la toxicité antérieure des traitements, de l'incapacité à atteindre une rémission, des risques de rechute précoce ou dans le cas de leucémies réfractaires.

En cas de première RC, chez les patients atteints de LAM de risque favorable, les allogreffes ne sont pas recommandées. A noter que l'allogreffe de cellules souches est la seule option curative chez les patients présentant une maladie réfractaire primaire.

Bien que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques produise souvent des résultats supérieurs à la chimiothérapie de consolidation, il n'enlève pas les risques liés à une génétique défavorable.

La comparaison de l'utilisation de busulfan avec la fludarabine (RIC) à un conditionnement plus ablatif (typiquement busulfan/cyclophosphamide) suggère un avantage pour les régimes plus ablatifs.

Actuellement, les régimes myéloablatifs sont généralement recommandés pour les patients plus jeunes en bonne santé et RIC pour les patients plus âgés ou pour les patients plus jeunes mais présentant des comorbidités.

Différents scores ont été mis en place pour optimiser la prise de décision concernant les candidats appropriés pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'Hematopoietic cell transplantation - comorbidity index (HCT-CI), aussi appelé score de Sorrow, est un outil valide pour prendre en compte les comorbidités d'un patient pour ainsi prédire la probabilité de mortalité sans rechute que ce soit après conditionnement myéloablatif ou RIC.

Le score de risque de l'European society for blood and marrow transplantation (EBMT) permet également de prédire la survie globale et comprend l'âge, le stade de la maladie, le type de donneur, les mismatch de genre, et le temps écoulé depuis le diagnostic.

Les dernières études suggèrent d'associer le score de Sorrow au score de l'EBMT pour fournir une meilleure prédiction de la mortalité sans rechute et de la survie globale.

#### 1.4.2.2.AUTOGREFFE

Le receveur et le donneur sont la même personne. Les cellules souches hématopoïétiques sont recueillies et réinjectées au patient après le conditionnement. Il n'existe donc pas de risque de maladie de greffon contre l'hôte puisque le statut immunitaire n'est pas celui d'un donneur différent, il n'y a pas de problèmes de compatibilités et donc pas de d'effet GVH.

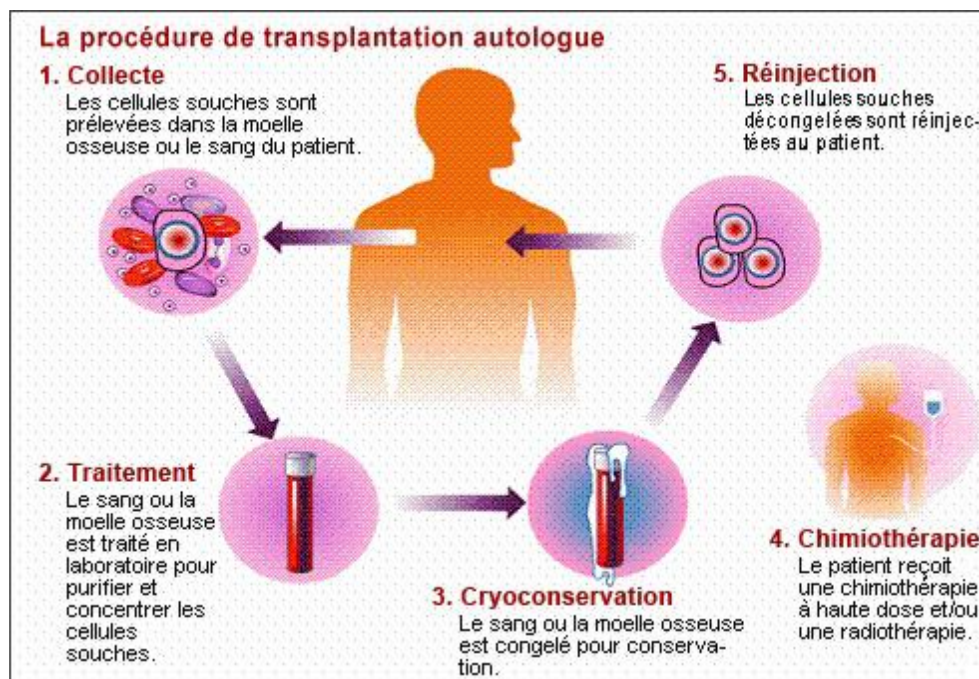


Figure 18 : schéma d'une greffe autologue – Cours de la faculté de pharmacie de Tours 2019

- **Conditionnement et greffe**

Comme pour l'allogreffe, une chimiothérapie de conditionnement (ou irradiation corporelle totale) est réalisée. Le greffon préalablement recueilli est transfusé 24 à 48 heures après le conditionnement. L'isolement en chambre à flux laminaire n'est pas nécessaire pour l'autogreffe, mais elle se déroule en chambre individuelle avec mesures d'isolement protecteur. La durée de l'aplasie est d'environ 10 jours et il n'est pas nécessaire de maintenir un traitement immunosuppresseur post greffe car pas de risques de GVHD.

- **Dans la LAM**

Aujourd'hui, l'autogreffe n'est pas à privilégier car il n'y a pas d'effet GVL qui est précisément l'effet recherché, et qui est retrouvé avec l'allogreffe.

## **1.5. THERAPIES DE RATRAPAGE EN CAS DE LAM REFRACTAIRE OU EN RECHUTE**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole standard de rattrapage pour traiter les LAM réfractaire ou en rechute.

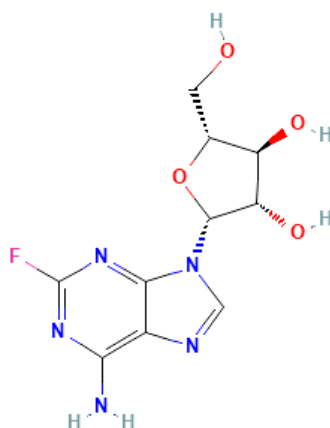
Pour rappel, le terme réfractaire définit les patients qui ne répondent pas à un ou deux cycles de traitement d'induction et le terme de rechute est utilisé pour désigner la réapparition de blastes dans le sang ou dans la moelle ( $\geq 5\%$ ) chez un malade en rémission complète (26).

En cas de LAM réfractaire ou en situation de rechute, il est recommandé d'inclure les patients dans des protocoles de recherche clinique dès que la possibilité se présente.

Des cures impliquant l'amsacrine, la clofarabine (hors AMM), le gemtuzumab ozogamicine, IDAC ou la fludarabine peuvent être mis en place (3,13).

On pourra utiliser des protocoles impliquant des doses intermédiaires de cytarabine (IDAC) avec ou sans anthracyclines. Des doses réduites d'anthracyclines seront utilisées avec notamment la daunorubicine à 45-60 mg/m<sup>2</sup> (J1 à J3 en IV), l'idarubicine à 8-10 mg/m<sup>2</sup> (de J3 à J5 en IV) ou la mitoxantrone à 8-10 mg/m<sup>2</sup> (de J1 à J3 en IV).

Des protocoles nommés FLAG, impliquant la fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> en IV et la cytarabine 1500-2000 mg/m<sup>2</sup> en IV, peuvent également être utilisés en association avec l'idarubicine 10 mg/m<sup>2</sup> en IV (FLAG-IDA), la mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> en IV (FLAG-MITO) ou l'amsacrine 100 mg/m<sup>2</sup> (FLAG-AMSA). On associera si besoin des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF). Une adaptation de posologie pourra être envisagée pour la fludarabine à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> et pour la cytarabine à la dose de 500-1000 mg/m<sup>2</sup>.



*Figure 19 : formule de la fludarabine – PubChem CID : 657237*

Le protocole MEC comprend la mitoxantrone 8 mg/m<sup>2</sup>, l'étoposide 100 mg/m<sup>2</sup> et la cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>.

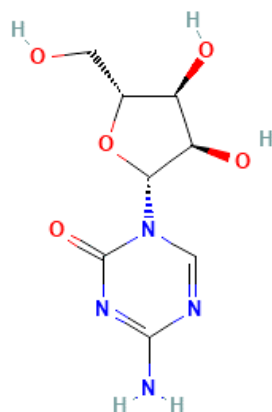
La greffe de cellules souches pourra être envisagée chez les patients présentant une maladie réfractaire primaire ou chez les patients en deuxième rémission complète. Une seconde greffe après une première sera à étudier soigneusement et devra donc être effectuée sous certaines conditions. Dans ce contexte, il faudra penser à réaliser un typage HLA précoce.

Une chimiothérapie par amsacrine, fludarabine ou encore cytarabine avant conditionnement d'allogreffe de cellules souches est une approche à envisager. En effet, avec cette approche, ont été observés des taux de RC après greffe de 70 à 90 % et un taux de survie à 4 ans compris entre 32 et 45 %. On se trouve alors dans l'espoir que 20 % de patients atteints de maladie réfractaire primaire puisse encore être guéri grâce à une allogreffe de cellules souches (3).

## **1.6. PATIENTS NON ÉLIGIBLES À UNE CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE**

Le traitement standard reste la plupart du temps, la chimiothérapie intensive décrite précédemment. Cependant, certains patients ne sont pas éligibles à ce traitement car jugés trop fragiles, en raison de la toxicité non négligeable du protocole standard. C'est notamment le cas des sujets âgés. La décision de traiter de manière intensive ne repose plus seulement sur l'âge, mais surtout sur les comorbidités associées. On prendra en compte le risque de mortalité précoce comprenant l'âge, le performans status (PS), le taux de plaquettes, etc. (3,11).

Concernant les LAM des sujets âgés (de plus de 65 ans), les agents déméthylants présentent un progrès non négligeable : le plus utilisé reste l'azacitidine (VIDAZA®). Il a démontré une plus grande survie en comparaison aux traitements conventionnels (médiane de 24,5 mois contre 16 mois) et un taux de survie à deux ans de 50 % contre 16 %, chez les patients souffrant de LAM entre 20 et 30 % de blastes (11).



*Figure 20 : formule de l'azacitidine – PubChem CID : 9444*

Dans les LAM avec plus de 30 % de blastes de caryotype intermédiaire ou favorable avec taux de leucocytes ne dépassant pas 15 G/L, on a observé une légère amélioration du taux de survie à 1 an. Le VIDAZA® n'a donc pas l'AMM si la LAM présente plus de 30 % de blastes, il faudra donc en justifier l'indication. La posologie utilisée est de 75 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à progression ou toxicité non acceptable (13).

Pour les patients de plus de 70 ans à caryotype favorable ou intermédiaire, la cytarabine à faible dose (LDAC) (20 mg 1 ou 2 fois par jour pendant 10 jours toutes les 4 à 6 semaines) aurait un intérêt bénéfique. Il n'y a cependant pas de supériorité aux soins de supports chez ceux qui ont un caryotype défavorable.

L'association de la lomustine à la chimiothérapie standard a été étudiée chez les patients âgés (60 ans et plus) souffrant de LAM sans cytogénétique défavorable. En association avec la thérapie d'induction, les taux de réponses étaient meilleurs dans le groupe avec lomustine que celui sans, le taux d'échec était significativement plus bas dans le groupe avec lomustine. L'étude n'a pas démontré que la lomustine avait un effet sur la survie globale, mais il a été prouvé que son association augmentait significativement la survie à 2 ans après induction (56 % versus 48 %) (46).

Le traitement des personnes non éligibles à la thérapie intensive et aux patients les plus âgés est actuellement insuffisant. Dans ce contexte, l'European leukemia net (ELN) recommande fortement d'inclure ces patients dans des protocoles de recherche clinique.



## **1.7. SOINS DE SUPPORT**

### **1.7.1. CONTRE LE RISQUE INFECTIEUX**

Après une chimiothérapie aplasante, notamment après la phase d'induction ou après conditionnement pré-greffe, le patient se retrouve en situation de pancytopenie entraînant des risques infectieux non spécifiques.

Lors de neutropénie profonde, il est courant d'observer des infections fongiques qui peuvent devenir des problèmes majeurs. Il est recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-fongique par posaconazole ou micafungine (3,11).

Pour le risque d'infections bactériennes, la ciprofloxacine a prouvé qu'elle diminuait de 20 % le taux de ce type d'infection. Cependant il faudra prendre en compte le rapport bénéfice risque, car rappelons le risque de développement de bactéries résistantes sous fluoroquinolones (3,11).

Concernant les infections virales, il n'est pas recommandé d'utiliser d'antiviral en prophylaxie primaire mais si le patient développe des mucites sévères pouvant impliquer le virus de l'herpès, un antiviral après traitement pourra être prescrit en prophylaxie secondaire (3,11).

Les facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) n'ont pas fait preuve d'un intérêt dans la réduction du nombre d'infections bactériennes ou fongiques. Leur utilisation n'est donc pas systématique et devra se faire au cas par cas (3,11).

### **1.7.2. CONTRE LE RISQUE HEMORRAGIQUE**

À la suite des thérapies aplasantes, il faudra potentiellement mettre en place un support transfusionnel en plaquettes ou érythrocytes. Le but est de maintenir l'hémoglobine au-dessus de 80 g/L et le taux de plaquettes au-dessus de 10 G/L (3,11).

## **1.8. CAS PARTICULIER : LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE (LAP)**

Les leucémies aiguës promyélocytaires (LAP), aussi appelées LAM3, sont une catégorie à part entière, notamment dans leur prise en charge même en situation de rechute (11,29).

En plus d'un potentiel besoin transfusionnel en plaquettes et en facteurs de la coagulation en raison du risque de CIVD associée, on aura recours à une chimiothérapie bien différente de celle utilisée habituellement pour les LAM.

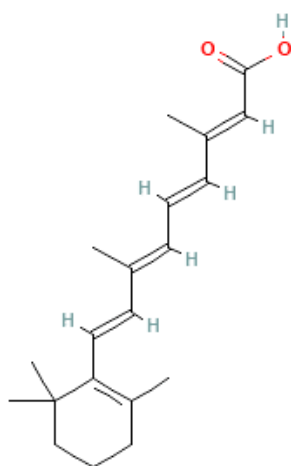


La LAP est caractérisée par la présence d'une translocation (15;17)(q22;q21). Le gène du récepteur de l'acide rétinoïque alpha (RARA) en 17q12 (ou 17q21) fusionne avec le gène d'un facteur de régulation nucléaire en 15q22 (gène PML) pour produire un gène de fusion PML-RARA. Le produit de ce gène empêche l'action des rétinoïdes sur la différenciation de la lignée promyélocytaire qui reste bloquée à un stade précoce. L'expression de PML-RARA entraîne à la fois une perte de capacité de différenciation et une croissance accrue par inhibition de l'apoptose (47).

A doses pharmacologiques, l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA), également appelée trétinoïne, induit une dégradation de la protéine chimérique PML-RARA. Cette molécule permettrait de restaurer la fonction du récepteur RARA et ainsi de lever le blocage de la différenciation (48).

Le trioxyde d'arsenic ( $As_2O_3$ ) a une activité complémentaire. Il induit la dégradation de l'oncoprotéine PML-RARA (49).

En phase d'induction on utilisera systématiquement en association l'acide tout trans rétinoïque, également appelé ATRA (VESANOID®) avec le trioxyde d'arsenic, ou ATO, (TRISENOX®). Le taux de RC est meilleur qu'avec l'association ATRA et schéma standard "3+7". Le taux de RC est généralement de 90 %. Un traitement de rattrapage peut être réalisé, comprenant le trioxyde d'arsenic (TRISENOX®). La greffe de cellules souches reste indiquée pour les LAP en deuxième RC.



*Figure 21 : formule de l'acide tout trans rétinoïque – PubChem CID : 444795*

## 2. NOUVEAUX TRAITEMENTS ET VOIES DE RECHERCHE

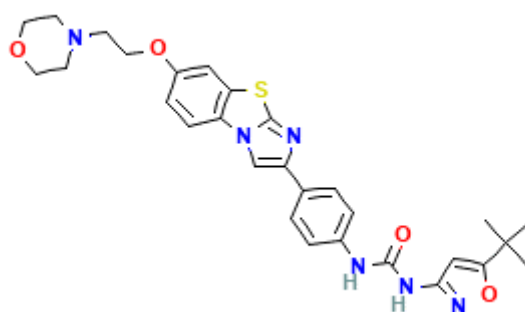
### 2.1. INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE

#### 2.1.1. LES INHIBITEURS DE FLT3

Le gène du récepteur Fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) est muté dans 25 à 30 % des LAM, en particulier dans les LAM à caryotype normal et les LAM promyélocytaires, ce qui en fait une des mutations les plus fréquentes avec la mutation du gène de la nucléophosmine (*NPM1*).

Le récepteur FLT3 normal est également exprimé, à des niveaux variables, dans la plupart des cellules leucémiques. Ces deux éléments en font une cible thérapeutique particulièrement intéressante, et à l'heure actuelle, il s'agit de la thérapie ciblée la plus étudiée et la plus avancée dans son développement pour le traitement des LAM, en association avec la chimiothérapie intensive, ou en monothérapie.

L'inhibiteur de FLT3 de 2<sup>e</sup> génération quizartinib (VANFLYTA®) semblait être la molécule la plus prometteuse, par ses résultats dans des essais de phase 2 en monothérapie chez les sujets jeunes et âgés (50).

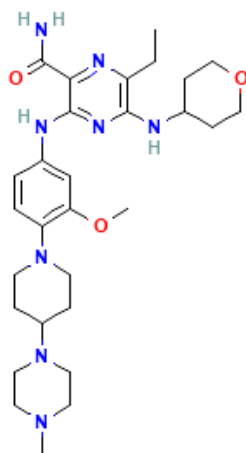


*Figure 22 : formule du quizartinib – PubChem CID : 24889392*

En octobre 2019, l'agence européenne du médicament (EMA) a refusé l'octroi de l'AMM pour le VANFLYTA®, jugeant que son efficacité n'avait pas été suffisamment démontré (51).

Le quizartinib possède en France une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative pour l'indication suivante : « renouvellement de traitement chez les patients préalablement traités par quizartinib et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite » dans le cadre du traitement de « leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire, FLT3-ITD positive, chez les patients avec un électrocardiogramme (ECG) normal, à partir de la 3<sup>e</sup> ligne pour les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe ou à partir de la 2<sup>e</sup> ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe » (52).

Lors de mon stage hospitalier effectué en 2018-2019, le protocole d'essai clinique GOSSAMER mené à Tours, proposait l'utilisation d'un nouvel inhibiteur de FLT3, le gilteritinib. Depuis la molécule a obtenu son AMM en octobre 2019 puis a été commercialisée sous le nom de XOSPATA® en janvier 2020.



*Figure 23 : formule du gilteritinib – PubChem CID : 49803313*

XOSPATA® possède désormais l'indication dans le traitement en monothérapie chez les adultes présentant une LAM en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3. Il peut être réintroduit chez les patients après une greffe de CSH (53).

La dose initiale recommandée est de 120 mg soit trois comprimés de 40 mg une fois par jour. Si absence de réponse après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg si celle-ci est tolérée et cliniquement justifiée (53).

Sous ce traitement, il y a un risque de syndrome de différenciation pouvant engager le pronostic vital du patient. Les symptômes liés au syndrome de différenciation sont les suivants : fièvre, dyspnée, épanchement pleural ou péricardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdème périphérique, éruption cutanée et insuffisance rénale. Une corticothérapie doit alors être mise en place et si les signes persistent plus de 48 h le XOSPATA® doit être arrêté (53).

La boîte de XOSPATA® contient une carte d'alerte sur le syndrome de différenciation à destination des patients. Cette carte doit être remplie par le patient, être conservée sur eux et devra être présentée lors de toute prise en charge médicale.

Mon nom : \_\_\_\_\_

Mon numéro de téléphone : \_\_\_\_\_

En cas d'urgence, veuillez contacter : \_\_\_\_\_

Número à contacter en cas d'urgence : \_\_\_\_\_

Nom de l'hématologue/l'oncologue/l'infirmier/ère en oncologie : \_\_\_\_\_

Número de téléphone : \_\_\_\_\_

Número de téléphone en dehors des heures de travail : \_\_\_\_\_

Nom de mon hôpital : \_\_\_\_\_

Número de téléphone de mon hôpital : \_\_\_\_\_

**CARTE D'ALERTE  
PATIENT**

**XOSPATA™  
(giltérinitib)**

- Conservez cette carte sur vous **à tout moment**, notamment lorsque vous voyagez ou si vous consultez un autre médecin.
- Présentez cette carte aux médecins, pharmaciens ou infirmiers/ères que vous consultez pour tout traitement médical ou lors de vos visites à l'hôpital ou à la clinique.
- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous présentez des effets indésirables, en particulier ceux mentionnés dans cette carte.

**INFORMATIONS IMPORTANTES DE SÉCURITÉ POUR LES PATIENTS**

Xospata peut provoquer des effets indésirables graves, dont un **syndrome de différenciation**.

Le syndrome de différenciation est une affection de vos cellules sanguines qui peut engager le pronostic vital ou entraîner le décès s'il n'est pas traité en temps opportun.

Adressez-vous **immédiatement** à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Fièvre
- Difficulté à respirer
- Éruption cutanée
- Sensations vertigineuses ou étourdissements
- Prise de poids rapide
- Gonflement des bras ou des jambes

Le syndrome de différenciation peut apparaître à tout moment pendant les 3 premiers mois du traitement par Xospata, dès 2 jours après le début du traitement. L'administration rapide d'un traitement médical peut éviter que le problème ne s'aggrave.

Votre médecin vous surveillera, pourra interrompre le traitement et/ou pourra vous donner un médicament pour traiter cette affection.


Si vous avez d'autres questions sur votre traitement, interrogez votre médecin.


**INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

- Ce patient est traité par Xospata (giltérinitib), qui peut provoquer un syndrome de différenciation.
- Les symptômes incluent fièvre, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdème périphérique, éruption cutanée et insuffisance rénale.
- En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, une corticothérapie doit être mise en place avec une surveillance hémodynamique jusqu'à la disparition des symptômes.
- Si les signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après le début des corticoïdes, le traitement par Xospata doit être interrompu jusqu'à ce que les signes et symptômes ne soient plus sévères.

Veillez contacter l'hématologue/l'oncologue du patient pour plus d'informations et consultez l'information sur le produit pour le giltérinitib disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/>.

1596-44





*Figure 24 : carte d'alerte patient recto et verso du XOSPATA® (54)*

Il y a également un risque de syndrome d'encéphalopathie postérieure qui est un trouble neurologique rare et réversible. Ses symptômes comprennent des convulsions, des céphalées, une confusion, des troubles de la vision, des troubles neurologiques et une altération de l'état mental. Le diagnostic est confirmé par imagerie cérébrale et le XOSPATA® doit alors être arrêté (53).

Le médicament montre également un risque d'allongement de l'intervalle QT pouvant être observé au cours des trois premiers mois de traitement. Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement, à J8 et J15 du premier cycle et avant le début de chaque période de 3 mois. La surveillance doit être renforcée chez les patients avec antécédents cardiaques (53).

Un protocole d'essai clinique est actuellement ouvert au CHU de Tours impliquant le giltérinitib. Il s'agit du protocole HOVON 156, étude de phase 3, qui compare le giltérinitib à la midostaurine en association avec le traitement d'induction et de consolidation suivi d'un traitement d'entretien d'un an, chez des patients nouvellement diagnostiqués de LAM ou de SMD avec excès de blastes 2, avec mutations de FLT3, éligibles à une chimiothérapie intensive.

## 2.1.2. INHIBITEURS DE C-KIT

La protéine c-Kit (ou CD117) est un récepteur à activité tyrosine kinase qui reconnaît le ligand stem cell factor (SCF) qui est un facteur de croissance des cellules souches. Muté, le gène c-KIT, codant pour la protéine c-Kit, devient un proto-oncogène. La mutation de c-Kit est rare dans les leucémies aiguës mais elle confère un plus grand risque de rechute et une plus faible survie globale.

C-Kit peut être ciblé par des inhibiteurs de tyrosine kinase comme par exemple le dasatinib (SPRYCEL®). Le dasatinib possède plusieurs mécanismes d'action dont l'inhibition de c-Kit. Une étude a été présentée à l'American society of hematology (ASH) combinant le dasatinib avec la chimiothérapie standard, chez les patients ayant une LAM à CBF. Le résultat des patients mutés KIT recevant le dasatinib permettrait de surmonter l'impact négatif de cette mutation. Les patients ayant reçus le dasatinib semblaient obtenir des résultats similaires aux patients KIT non mutés (55,56). D'autres études sont nécessaires pour en confirmer le véritable intérêt.

### **2.1.3. INHIBITEURS DE PI3K/AKT/MTOR**

La sérine/thréonine kinase mTOR appartient à la famille des phosphoinositol 3 related kinase (PI3K). La voie de signal mTOR est activée par différents signaux pour stimuler la synthèse de protéines et la croissance cellulaire. Essentielle à l'hématopoïèse, sa dérégulation est souvent impliquée dans les hémopathies, incluant les LAM.

L'activation anormale de l'axe PI3K/AKT/mTOR, va perturber les fonctions cellulaires telles que la prolifération, le métabolisme et la survie. Ces perturbations sont reconnues comme un composant majeur de la pathogenèse des LAM, d'où le potentiel intérêt de cibler la signalisation mTOR pour le traitement des LAM.

Différentes classes pharmacologiques ont été développées, incluant des inhibiteurs de mTORC1 comme les analogues de la rapamycine, Rapalogs (sirolimus, temsirolimus, everolimus), des inhibiteurs de PI3K et mTOR (PI-103), des inhibiteurs de mTORC1 et de mTORC2, des inhibiteurs de PIM et d'AKT, etc. L'effet de ces inhibiteurs en monothérapie serait modeste, mais combinés avec la chimiothérapie standard, notamment avec l'étoposide, l'association serait bénéfique et aurait un plus grand effet anti-leucémique (57).

### **2.1.4. INHIBITEURS D'AURORA KINASE**

Surexprimée, la protéine Aurora A fonctionne comme un oncogène en régulant plusieurs cibles moléculaires et voies de signalisation. Elle contribue au développement de cancers en induisant une instabilité génomique et en augmentant la prolifération, la survie, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses.

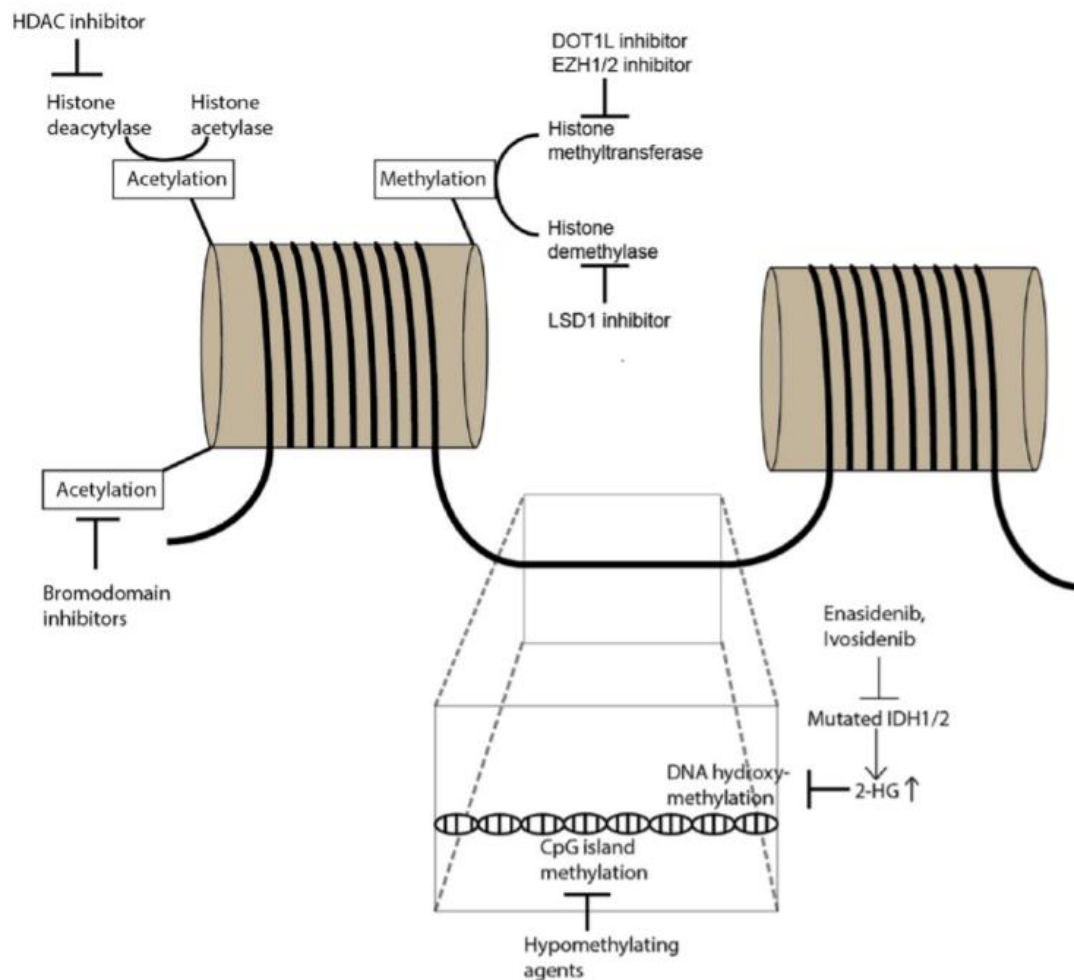
Une expression aberrante de la protéine kinase Aurora A est impliquée dans la genèse de tumeurs, notamment des LAM. L'alisertib, inhibiteur d'Aurora A a démontré son efficacité en monothérapie et celle-ci semble améliorée en combinaison avec les chimiothérapies standard (58,59).

### **2.1.5. AUTRES MOLECULES**

Des inhibiteurs de CDK 4/6 (60), de polo like kinase (PLK) comme le volasertib (non disponible en France) (61), de CHK1, WEE1 et MPS1 et de SRC et HCK sont actuellement étudiés pour déterminer leur intérêt dans les LAM, en association ou non avec les chimiothérapies conventionnelles.

## 2.2. LES MODULATEURS ÉPIGÉNÉTIQUES

L'épigénétique correspond à « l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles » (62).



*Figure 25 : aperçu des mécanismes épigénétiques et des interventions thérapeutiques possibles (36)*

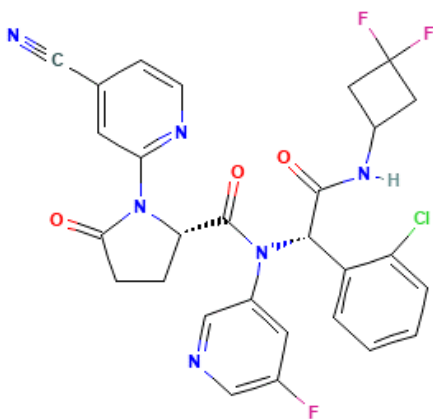
Des altérations dans la méthylation ou l'acétylation de l'ADN peuvent être liées aux mutations que l'on retrouve dans la LAM. En agissant sur ces mécanismes, il est possible de restaurer l'activité normale de l'ADN.

Les agents hypométhylants comme l'azacitidine ont déjà montré leur intérêt dans la prise en charge thérapeutique des LAM. La plupart des inhibiteurs impliqués dans les mécanismes épigénétiques sont en cours d'études. Les inhibiteurs d'IDH sont les plus avancés dans les études actuelles.

### 2.2.1. INHIBITEURS IDH1 ET IDH2

Les mutations affectant les gènes isocitrate déshydrogénases (IDH)-1 et -2 surviennent fréquemment dans LAM de novo ou secondaires. Leur impact pronostique n'est cependant pas encore bien défini (58).

L'ivosidenib (TIBSOVO®), inhibiteur d'IDH1, possède une autorisation d'accès compassionnel (AAC, anciennement ATU nominative) rendant utilisable ce médicament. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de LAM avec mutation du gène IDH1 R132, réfractaire ou en rechute à partir de la troisième ligne ou de la deuxième ligne de traitement pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage (63). Il possède également une indication dans le traitement d'autres cancers (cholangiocarcinome ou gliome) (63).



*Figure 26 : formule de l'ivosidenib – PubChem CID : 71657455*

Ses effets indésirables notables sont un syndrome de différenciation, une leucocytose non infectieuse ou un allongement de l'intervalle QT (64).

Le TIBSOVO® a fait l'objet d'une demande d'AMM, que le laboratoire a retiré en octobre 2020, suite à un manque de données pour conclure à un rapport bénéfice/risque favorable (65).

Lors de mon stage hospitalier, une étude de phase 3, contrôlée contre placebo, évaluait l'intérêt de l'association de l'ivosidenib (AG-120) en association à l'azacitidine chez des sujets âgés de plus de 18 ans présentant une LAM non traitée auparavant et porteurs d'une mutation IDH1. En décembre 2021, les résultats de cette étude ont montré que l'association augmentait significativement la survie globale, la réponse clinique et la survie sans événements chez les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive nouvellement diagnostiqués avec une mutation IDH1 (66).

Le protocole d'essai clinique HOVON 150 est actuellement ouvert au CHU de Tours. Il s'agit d'une étude de phase 3 comparant l'utilisation d'ivosidenib ou d'enasidenib (inhibiteur IDH2) à un placebo, en association aux chimiothérapies d'induction et de consolidation, suivies d'un traitement d'entretien chez les patients nouvellement diagnostiqués de LAM ou de SMD avec excès de blaste 2, avec mutation d'IDH1 ou IDH2, éligibles pour une thérapie intensive.



### **2.2.2. INHIBITEURS DES HISTONES DESACETYLASES**

Les mutations telles que ASXL1 affectent le fonctionnement des histones.

Le vorinostat (ZOLINZA®) est un exemple d'inhibiteur d'histones désacétylases et possédait une ATU nominative, mais son intérêt s'est montré mitigé (36). La molécule n'est plus mise à disposition depuis le 14 janvier 2022 (67).

Des études sont nécessaires pour essayer de trouver un bénéfice aux nouveaux inhibiteurs d'histones désacétylases comme le Belinostat (BELEODAQ®) (36) utilisé dans les lymphomes à cellules T périphérique en rechute ou réfractaire (68).

## **2.3. AGENTS CHIMIOOTHERAPEUTIQUES**

### **2.3.1. FORMULATION LIPOSOMALE DE DAUNORUBICINE ET DE CYTARABINE (VYXEOS®)**

Le CPX 351 est un nanoliposome qui contient de la cytarabine et de la daunorubicine. Il s'agit d'une vésicule artificielle de taille nanométrique formée par des bicouches lipidiques concentriques emprisonnant entre elles des compartiments aqueux. L'utilisation de ce vecteur CPX351 permet une seule injection de 2 molécules anti-cancéreuses au lieu de l'administration classique de la cytarabine et de la daunorubicine.

Le VYXEOS® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une LAM nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies. Il a démontré sa supériorité par rapport au protocole standard impliquant l'association de daunorubicine et de cytarabine mais a montré plus de risque de survenue d'effets indésirables graves (69).

### **2.3.2. VOSAROXIN (QINPREZO®)**

Le vosaroxin est un inhibiteur de la topoisomérase II qui endommage l'ADN de manière sélective. Dans le cadre des LAM en rechute ou réfractaire, son association avec IDAC a démontré un faible effet bénéfique sur la survie des patients âgés de plus de 60 ans (prolongation de la survie de 2 mois). Aucun bénéfice n'a été prouvé chez les patients jeunes (3).

Le laboratoire a retiré sa demande d'AMM en mai 2017 dans la prise en charge des patients adultes âgés de 60 ans et plus atteints de LAM en association avec la cytarabine suite à l'absence de données convaincantes (70).



## 2.4. INHIBITEURS DE LA PROTEINE ANTI-APOPTOTIQUE B-CELL LYMPHOMA 2 (BCL-2), EXEMPLE DU VENETOCLAX

La surexpression de BCL2 est impliquée dans la maintenance et la survie des cellules blastiques leucémiques *in vitro* et est associée à la résistance à la chimiothérapie et au faible taux de survie chez les patients atteints de LAM. BCL-2 maintient cette survie blastique en séquestrant la protéine BAX pro apoptotique. BAX est relarguée quand BCL-2 est antagonisée, ce qui entraîne alors la perméabilisation de la membrane externe des mitochondries, induisant ainsi une mort cellulaire (55,71).

Le vénétoclax (VENCLYXTO®) est un inhibiteur sélectif oral de la protéine anti-apoptotique BCL-2. Dans les études précliniques, le vénétoclax a exercé une activité cytotoxique sur les cellules tumorales surexprimant BCL-2. Sa combinaison avec l'azacitidine a montré un effet synergique sur les cellules leucémiques.

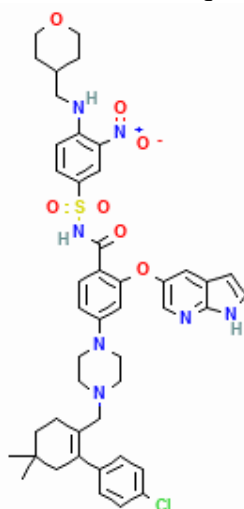


Figure 27 : formule du vénétoclax – PubChem CID : 49846579

Suite à son utilisation hors AMM en France, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de la LAM en première ligne en association avec un agent hypométhylant chez le sujet âgé de plus de 65 ans et non éligible à la chimiothérapie d'induction standard.

Le 2 février 2019, l'avis a été favorable pour la mise en place d'une RTU et pour que le laboratoire dépose un dossier de demande d'ATU de cohorte d'extension d'indication. Il a également été précisé que les résultats de phase II seront présentés à la HAS avant la demande d'AMM prévue fin juillet 2019 (72).

Depuis mai 2021, le VENCLYXTO® a obtenu son AMM dans le traitement des LAM nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, en association avec l'azacitidine (73).

En septembre 2021, la HAS a émis un avis favorable pour son remboursement dans cette indication (74).

Dans les LAM, un schéma de titration pour l'établissement de la dose du vénétoclax est mis en place. A J1, la dose quotidienne est de 100 mg, à J2, la dose quotidienne est de 200 mg, puis à J3 et pour les autres jours, la dose finale est de 400 mg. Les comprimés doivent être pris une fois par jour, tous les jours à la même heure, au cours d'un repas.

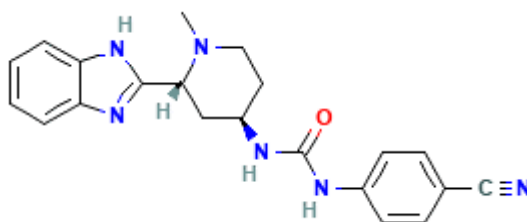
Un protocole d'essai clinique en rapport au vénétoclax est actuellement ouvert au CHU de Tours. Le protocole M19-708 est une étude de phase 3, multicentrique, qui compare l'association vénétoclax et azacitidine aux meilleurs soins de support dans le traitement d'entretien de la LAM en première rémission après une chimiothérapie conventionnelle.

## 2.5. AUTRES THERAPIES CIBLEES

### 2.5.1. INHIBITEUR DE LA VOIE HEDGEHOG : EXEMPLE DU GLASDEGIB

Le récepteur Smoothened (SMO), de la famille des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG), joue un rôle essentiel dans la transduction de la voie de signalisation Hedgehog. Cette voie de signalisation est impliquée au cours des processus de prolifération et de différenciation, et au cours des processus tumoraux, ainsi que dans le maintien des niches de cellules souches dans le système nerveux central. Le récepteur SMO constitue ainsi une cible privilégiée pour le traitement des tumeurs liées à des mutations de gènes impliqués dans la voie Hedgehog ou associées à une réactivation de cette voie de signalisation (75).

Le glasdegib est un inhibiteur de SMO bloquant la voie hedgehog qui favorise la prolifération cellulaire et potentialise ainsi l'action de la cytarabine et des déméthylants. Le taux de RC passe de 3 à 18 % et la SG de 4 à 8 mois. Les effets indésirables liés au Glasdégib comprennent des dysgueusie, des spasmes musculaires et une alopecie, le plus souvent d'intensité modérée mais pouvant se montrer handicapants pour le patient (58).



*Figure 28 : formule du glasdegib – PubChem CID : 25166913*

Un protocole d'essai clinique était mené à Tours impliquant le glasdégib. L'étude, nommée BRIGHT, devait déterminer le taux de RC du glasdégib (PF-04449913) lorsqu'il était administré en association avec l'azacitidine chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire, élevé ou très élevé et n'ayant jamais été traités ainsi que chez des patients atteints de LAM qui ne sont pas des candidats adéquats à une chimiothérapie intensive.

Depuis, le glasdégib (DAURISMO®) a obtenu son AMM par procédure centralisée en juin 2020 (76). Il est indiqué dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée de novo ou

secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, en association avec la cytarabine à faible dose (77).

Il n'est cependant pas commercialisé à ce jour en France.

### **2.5.2. AUTRES CIBLAGES**

Des ciblage de NPM1, d'EVI1 et de transcrits de fusion sont également en étude (3).

## **2.6. ANTICORPS ET IMMUNOTHERAPIE**

### **2.6.1. TECHNOLOGIE BITE (BISPECIFIC T CELL ENGAGER) : EXEMPLE DE L'AMG330**

Cette nouvelle technologie permet de fabriquer des anticorps monoclonaux bispécifiques, rapprochant un effecteur immunitaire (lymphocyte T) d'une cible tumorale. Des résultats prometteurs ont été observés dans les LAM dans le cadre des rechutes (58).

L'AMG 330 est un anticorps bispécifique anti CD33xCD3 testé dans les LAM en rechute ou réfractaires. L'antigène CD33, exprimé dans la majorité des LAM, est une cible d'intérêt avec néanmoins une problématique concernant la toxicité de ces traitements sur les cellules hématopoïétiques normales exprimant également cet antigène. L'adjonction d'un BiTE anti-CD33 (AMG 330) dans ce système permettait une élimination drastique des cellules tumorales CD33 (58).

Des effets indésirables graves ont été recensés avec notamment des syndromes de relargage cytokinique (SRC), conduisant à la réalisation d'une préphase avec de faibles doses. Des RC et RCi ont pu être observées, faisant penser à un potentiel avenir pour cet anticorps dans le traitement des LAM chez les patients en rechute ou réfractaires ayant été lourdement pré-traités. Ceci confirme le potentiel des anticorps bispécifiques dans les LAM (58).

### **2.6.2. DARTS (DUAL-AFFINITY RE-TARGETING ANTIBODIES) : EXEMPLE DU FLOTETUZUMAB**

Le flotétuzumab est un anticorps bispécifique à double affinité anti CD123xCD3, actuellement en étude, utilisé chez les patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire (58).

Un protocole d'essai clinique (CP-MGD006-01) est en cours à Tours impliquant le flotétuzumab (MGD006). Il s'agit d'une étude de phase I/II, de première administration chez l'homme, du flotétuzumab, à dose croissante chez des patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire ou un syndrome myélodysplasique à risque intermédiaire-2 ou élevé.

### **2.6.3. CAR-T CELL**

Les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) sont des récepteurs artificiels formés d'une structure anticorps spécifique d'un antigène exprimé à la surface de cellules tumorales et d'une séquence activatrice du lymphocyte T (78).

Les résultats sont significativement importants dans les LAL (spécifiques du CD19) et représentent un tournant dans la thérapie ciblée. De ce fait, des études ont été menées dans les LAM, avec des résultats plus mitigés. En effet, il est plus difficile de trouver un cluster de différenciation suffisamment spécifique et suffisamment exprimé dans les LAM (11).

Une CAR-T cell dirigée contre CD123, exprimé dans les LAM, a été développée, sans résultat car la perte d'expression de l'antigène ciblé est un des mécanismes d'échappement des cellules tumorales au CAR.

Une CAR-T cell "générique" a également été développée. Elle reconnaît un motif protéique artificiel au lieu d'un antigène humain et sa spécificité dépend de l'anticorps. Cet anticorps est marqué par le motif protéique à reconnaître et possède un fragment de reconnaissance de l'antigène (anti CD123). Ce modèle uniquement murin pour le moment, montre des résultats sur la survie encourageants (79). D'autres études sont nécessaires pour en prouver l'efficacité chez l'Homme.

### **2.6.4. INHIBITEURS DES CHECKPOINT (PD1/PDL1, CTLA4)**

Les inhibiteurs de checkpoint ont montré des bénéfices significatifs dans les tumeurs solides et leur activité dans les LAM a été démontrée même si les résultats sont moins impressionnants. C'est pourquoi il a été réalisé différentes études, les impliquant dans des associations avec des chimiothérapies, afin d'obtenir une synergie et ainsi avoir potentiellement une indication dans les LAM. Le nivolumab (OPDIVO®) et l'ipilimumab (YERVOY®) sont impliqués dans des études, en association à la chimiothérapie (58,80).

### **2.6.5. ANTI-KIR**

Dans les LAM, les cellules NK sont altérées justifiant le développement d'anticorps dirigés contre les récepteurs inhibiteurs des cellules NK. L'IPH2101 est un anticorps monoclonal humain ciblant les récepteurs KIR2D des cellules NK (11).

Le blocage de l'inhibition médiée par les killer inhibitory receptor (KIR) sur les cellules NK entraînerait un effet anti-leucémique. Au cours d'une étude de phase 1 réalisée chez les sujets âgés, il a été démontré une tolérance satisfaisante, une saturation prolongée des KIR, un effet anti-leucémique dose-dépendant induisant une amélioration de la survie (81).

### **2.6.6. VACCINATION**

L'élaboration de vaccins est toujours en cours d'évolution, avec des idées d'induction de réponse immunitaire en impliquant les lymphocytes TCD4 de type Th1, ou encore dirigés contre l'antigène tumoral WT1 (11).

La recherche évolue rapidement dans la compréhension de la LAM et de ses thérapies. A Tours, plusieurs essais cliniques sont ouverts actuellement en rapport avec les LAM (annexe 1).

Plusieurs traitements en cours d'essais peuvent arriver rapidement sur le marché. Les médicaments, souvent réservés à une délivrance hospitalière dans un premier temps, peuvent arriver en ville.

Il est donc important, en pharmacie de ville, de se tenir à jour sur ces nouvelles thérapies notamment sur celles qui peuvent être délivrées à l'officine.

# **3<sup>e</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE A L'OFFICINE**

# 1. CONSEILS A L'OFFICINE

Les effets indésirables des traitements anticancéreux ne sont pas rares et sont souvent anticipés par des médicaments prescrits sur les ordonnances de sortie d'hospitalisation. En plus des traitements médicamenteux, plusieurs conseils peuvent être apportés ou rappelés à l'officine afin d'améliorer le confort du patient.

## 1.1. GESTION DE L'ALOPECIE

L'alopécie désigne la chute de cheveux. Le plus souvent, ce sont les agents chimiothérapiques qui induisent une fragilité du bulbe pileux. Cette chute peut donc concerner tous les poils du corps. La perte de cheveux débute environ deux à trois semaines après la première cure de chimiothérapie et peut se réaliser en une nuit seulement. Elle n'est pas douloureuse mais certaines personnes peuvent ressentir des démangeaisons et des picotements avant et au moment de la chute. L'alopécie est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement (82).

Dans la LAM, les médicaments les plus concernés par cet effet indésirable sont les médicaments de chimiothérapie comme les anthracyclines (daunorubine (83), idarubicine (84), mitoxantrone (85)), la cytarabine (anti-pyrimidique) (86) et l'azacitidine (agent déméthylant) (87). Il existe des grades de toxicité (entre 0 et 4) pour évaluer la chute de cheveux (tableau VIII).

	Chute de cheveux
Grade 0	Pas de perte
Grade 1	Perte minime
Grade 2	Alopécie modérée en plaque
Grade 3	Alopécie complète mais réversible
Grade 4	Alopécie irréversible

*Tableau VIII : grades de toxicité de la chute de cheveux selon l'OMS (35)*

Certains conseils peuvent être délivrés. L'institut national du cancer (INCa) prévient qu'il n'y a pas d'études scientifiques démontrant l'efficacité de ces conseils. Néanmoins ils ne présentent aucune dangerosité pour le patient et peuvent être efficaces sur certaines personnes (82).

Le lavage des cheveux est à effectuer la veille de la séance de chimiothérapie et il est conseillé de renouveler le lavage de cheveux uniquement après un délai de trois à huit jours post-chimiothérapie. Un lavage de cheveux trop fréquent peut être délétère, il faudra utiliser un shampoing doux non graissant et en petite quantité.

Pour le séchage des cheveux, il est important de ne pas se frotter le cuir chevelu ni d'utiliser de sèche-cheveux mais de tamponner avec une serviette.

Concernant le coiffage du cheveu, les brosses douces sont à privilégier et tout accessoire chauffant est à éviter. Les produits ou techniques coiffantes (teintures, permanentes, etc.) agressifs pour les cheveux doivent également être évités.

Concernant l'exposition au soleil, il est préférable d'utiliser un chapeau et d'éviter toute exposition si le cheveu se raréfie, pouvant favoriser l'apparition d'une insolation au soleil.

Il est possible d'utiliser un casque réfrigérant durant la chimiothérapie.

Une coupe courte est souvent conseillée avant de démarrer le traitement par chimiothérapie, avant même que les cheveux ne chutent. Cette action pourrait accroître l'efficacité du casque réfrigérant, retarder la chute et diminuer la pénibilité pour le patient liée à la perte de cheveux, en anticipant moralement celle-ci (82).

La repousse peut prendre de quelques semaines à quelques mois. La texture du cheveu est souvent ressentie comme étant modifiée mais retrouve généralement son aspect d'origine après un certain temps. Le conseil à prodiguer au patient est d'éviter tous produits et traitements agressifs pour le cheveu dans les six premiers mois de repousse (82).

Des prothèses capillaires totales ou partielles peuvent être proposées aux patients. Lorsque la prescription est établie par un médecin intervenant dans le cadre du parcours de soins coordonnés en oncologie ou un dermatologue, l'assurance maladie assure une prise en charge à 100 %. L'ordonnance est renouvelable tous les 12 mois si nécessaire (88).

Il existe deux classes de prothèses capillaires totales :

- Classe 1 : la prothèse est faite de cheveux synthétiques dont au moins 15 cm<sup>2</sup> sont implantés exclusivement à la main au niveau du sommet du crâne, de la raie, ou du bord du front.
- Classe 2 : la prothèse est composée de 30 % de cheveux naturels ou est faite de cheveux synthétiques dont au moins 30 cm<sup>2</sup> sont implantés exclusivement à la main.

Des prothèses capillaires partielles existent également. Elles s'utilisent généralement avec des accessoires textiles comme des turbans ou des bandeaux (88).

Lorsque l'assurance maladie obligatoire (AMO) ne prend pas en charge en totalité la prothèse ou les accessoires, l'assurance maladie complémentaire (AMC) peut intervenir en fonction des contrats de l'assuré.



	Base de remboursement de l'AMO	Prix limite de vente par le distributeur	Reste à charge avant AMC	Renouvellement
Prothèse capillaire totale classe I + un accessoire textile *	350 €	350 €	0 €	Possible au bout de 12 mois suivant la date de prise en charge précédente
Prothèse capillaire totale classe II + un accessoire textile *	250 €	700 €	Entre 0 et 450 €	
Prothèse capillaire partielle + un accessoire textile *	125 €	125 €	0 €	
Accessoires capillaires (par 3)	20 €	40 €	Entre 0 et 20 €	
* La prise en charge financière d'une prothèse capillaire s'accompagne de la prise en charge indissociable d'un accessoire textile permettant de recouvrir la tête nue.				

*Tableau IX : conditions de remboursement pour les prothèses capillaires par la sécurité sociale (88)*

Sur le site de l'assurance maladie on peut trouver une liste de vendeurs agréés de prothèses capillaires. Il suffit d'éditer une feuille de soin pour que le patient soit remboursé. Il est intéressant de pouvoir proposer ce service en pharmacie, puisque le confort du patient peut être optimisé. En effet, la pharmacie est un commerce de proximité dans lequel une relation de confiance est établie avec les patients notamment avec la délivrance de leurs traitements.

Ainsi, il est conseillé de posséder un espace garantissant la discrétion et la confidentialité au patient. Le temps d'essayage est à prendre en compte, il est estimé à environ 1 h et un temps de réflexion après essayage est souvent nécessaire. Il faudra l'informer sur les gammes de prix existants, les modalités de paiement et de remboursements (82).

Lors de la délivrance d'une prothèse capillaire, il faudra penser à établir une feuille de soin si le patient possède une ordonnance et lui dispenser les conseils d'entretien adéquats.

## 1.2. GESTION DES DIARRHEES

Les diarrhées correspondent à l'augmentation de la fréquence (plus de trois fois par jour) et du volume des selles qui deviennent alors liquides (89).

Tous les médicaments actuellement utilisés pour le traitement des LAM sont concernés par cet effet indésirable. Il existe une classification des grades de toxicité des diarrhées (tableau X).

	Diarrhées
Grade 0	Aucune
Grade 1	Passagère, < 2/jour
Grade 2	Tolérable, > 2/jour
Grade 3	Intolérable, requérant un traitement
Grade 4	Déshydratation, diarrhées hémorragiques

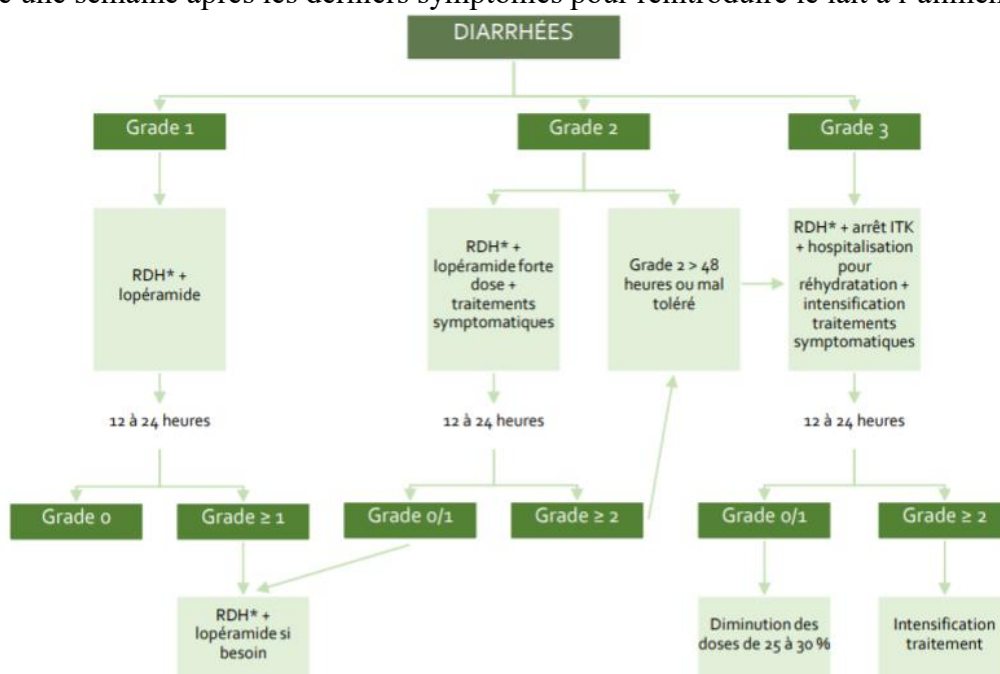
*Tableau X : grades de toxicité des diarrhées selon l'OMS (35)*

Généralement sur les ordonnances de sortie d'hospitalisation, des traitements médicamenteux sont retrouvés avec la mention « si diarrhées » afin d'anticiper un éventuel épisode diarrhéique.

En première intention, l'utilisation du lopéramide (IMODIUM®) est privilégiée. Il s'agit d'un ralentisseur du transit intestinal. La posologie conseillée est de 2 gélules après les premières selles liquides puis de 1 gélule après chaque selle liquide sans dépasser 8 gélules par jour. Il est recommandé au patient de prévenir le spécialiste si le traitement n'a pas apporté d'amélioration à la fin du deuxième jour d'utilisation (90).

Les règles hygiéno-diététiques sont importantes à rappeler au comptoir (90). Une hydratation orale doit être assurée tout au long de la journée à raison de 2 litres par jour. Il est possible de consommer de l'eau sous forme de thé, tisane ou bouillon, en privilégiant une température ambiante, plutôt qu'une boisson glacée ou bouillante.

Certains aliments peuvent accélérer ou irriter le transit intestinal et sont donc à éviter. C'est le cas du café, des boissons glacées, des laitages, des fruits et légumes crus, des céréales, du pain complet, de l'alcool, de la cuisine grasse ou épicée. Par conséquent, les aliments pauvres en fibres comme les féculents, les carottes cuites ou les bananes sont un bon apport pendant les épisodes de diarrhées. Il est également préférable de fractionner les repas. Enfin, il faudra attendre une semaine après les derniers symptômes pour réintroduire le lait à l'alimentation.



*Figure 29 : arbre décisionnel pour la prise en charge des diarrhées en fonction du grade de toxicité (90)*

### **1.3. GESTION DE LA FATIGUE**

La fatigue liée au cancer est un épuisement chronique qui se traduit par une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle. Elle n'est pas soulagée par le sommeil. Elle est à différencier de la fatigue d'une personne en bonne santé. Jugée comme étant un effet indésirable normal et courant des traitements anticancéreux, la fatigue reste néanmoins importante à prendre en charge (91).

Dans un premier temps, il peut être important de comprendre la fatigue éprouvée par le patient en tenant un « journal de la fatigue ». Ceci peut permettre par la suite de déterminer un rythme personnel et de respecter les moments de la journée où la fatigue sera prépondérante (91).

Le repos est primordial dans la gestion de la fatigue. Le repos physique comprend notamment le sommeil. Se coucher et se lever à la même heure permet de trouver un équilibre et il est conseillé d'éviter toute activité stimulante au moins 2 heures avant d'aller se coucher (écrans, activité physique, etc.). Le repos mental peut passer par la délégation de tâches aux aidants (91).

Une activité physique, même de la marche, permet de limiter la fatigue en habituant le corps à un effort physique et d'améliorer les capacités cardiaques, respiratoires et musculaires du patient. Elle permet également de favoriser l'endormissement (91).

Concernant l'alimentation, il faudra insister sur le fait que les repas doivent, dans la mesure du possible, rester un moment de plaisir. La dénutrition est un problème souvent rencontré pendant les traitements anticancéreux, accentuant la fatigue ressentie par le patient (91).

Pour les activités quotidiennes devenues difficiles à réaliser par les patients, du matériel médical (tabouret de douche par exemple) peut être proposé par le pharmacien et les patients ne sont pas toujours avertis de ce service. Il est important de mettre à disposition des catalogues dans l'officine, afin qu'ils puissent se renseigner.

L'écoute est l'une des qualités premières du pharmacien en ville. Elle permet de soulager dans un premier temps le patient, puis de l'orienter du mieux possible. En effet, plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans la fatigue liée à la maladie ou aux traitements. Par conséquent, plusieurs professionnels de santé peuvent intervenir pour soulager le patient.

### **1.4. GESTION DES MUCITES**

Une mucite est une inflammation de la muqueuse de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux. Le terme de stomatite peut également être retrouvé et correspond à une inflammation de la muqueuse de la bouche (89).

Tous les médicaments actuellement utilisés pour le traitement des LAM sont concernés par cet effet indésirable. Il existe une classification des grades de toxicité des mucites (tableau XI).

	Mucites
Grade 0	Absence
Grade 1	Erythème, sensation désagréable
Grade 2	Erythème, ulcère, douleur, alimentation solide possible
Grade 3	Ulcère, douleur, alimentation solide impossible mais liquide possible
Grade 4	Ulcère, douleur, alimentation liquide impossible, alimentation entérale ou parentérale

*Tableau XI: grades de toxicité des mucites selon l'OMS (35)*

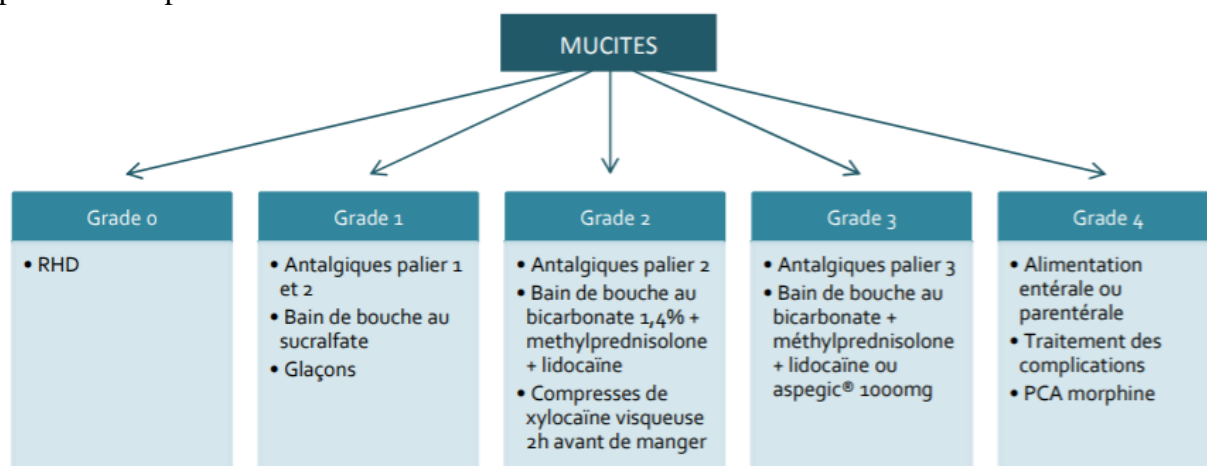
Les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées afin d'optimiser le confort du patient.

Lorsque l'alimentation est possible, il est recommandé d'éviter les aliments secs et croquants (croûte de pain, noix, chips...), acides (agrumes, fruits rouge, vinaigre...), épicés. L'alcool, le café, les fruits crus et le tabac peuvent également être irritants. Les aliments hachés, froids ou tièdes, les aliments lactés ou les plats en sauce sont alors à privilégier (92).

L'hydratation doit être assurée de manière régulière. Il est possible d'utiliser des pailles pour consommer les boissons ou de sucer des glaçons pour calmer les douleurs. La sécheresse buccale doit également être prise en charge en favorisant la stimulation salivaire ou en utilisant des lubrifiants buccaux (92).

L'hygiène dentaire est primordiale et doit être rigoureuse : le brossage de dents après chaque repas à l'aide d'une brosse à dent extra souple, l'utilisation de dentifrice sans menthol et de brossettes interdentaires sont conseillés. Il faudra éviter les brosses à dents électriques et les cure-dents qui peuvent irriter la muqueuse buccale au même titre que les bains de bouche à la chlorhexidine ou ceux contenant de l'alcool (92).

En prévention, des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 % sont systématiquement prescrits, 4 à 6 fois par jour. En cas d'infection, des traitements antifongiques ou antiviraux peuvent être prescrits.



*Figure 30 : arbre décisionnel pour la prise en charge des mucites en fonction du grade de toxicité (92)*

## 1.5. GESTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS

Le vomissement est un trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche et la nausée est un trouble caractérisé par une sensation d'écœurement ou l'envie impérieuse de vomir (93). Il existe une classification des grades de toxicité des nausées et vomissements (tableau XII).

	Nausées et vomissements
Grade 0	Absence
Grade 1	Nausées
Grade 2	Vomissements transitoires
Grade 3	Vomissements requérant un traitement
Grade 4	Vomissements incoercibles

*Tableau XII : grades de toxicité des nausées et vomissements selon l'OMS (35)*

Pour le classement des grades de toxicité, il est intéressant de s'intéresser également à la classification CTCAE qui sont les critères de terminologie communs pour les événements indésirables, établis par l'institut national du cancer des Etats-Unis et largement utilisés dans la pratique (93). Ces critères diffèrent de la classification de l'OMS pour les nausées et vomissements (tableau XIII).

	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Intervention non indiquée
Grade 2	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Hydratation IV en ambulatoire : intervention médicale indiquée
Grade 3	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants : nécessitant une sonde de nutrition entérale, parentérale totale ou hospitalisation	Alimentation par sonde, nutrition parentérale totale ou hospitalisation indiquée
Grade 4		Conséquences pouvant être mortelles
Grade 5		Décès

*Tableau XIII : grades de toxicité des nausées et vomissements selon les CTCAE (93)*

Il est essentiel de rappeler les règles hygiéno-diététiques et si possible laisser un document écrit à disposition.

Concernant l'alimentation, il faudra fractionner les repas, manger lentement et en petite quantité. Les aliments frits, gras ou épicés sont à éviter. Il est préférable de consommer la nourriture tiède, notamment pour éviter l'émanation d'odeurs alimentaires pouvant être désagréables lorsque le patient est nauséux. L'hydratation doit être importante. Les boissons peuvent être consommées fraîches ou à température ambiante, lentement et entre les repas (94).

Pour le confort, il faut maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas. Si des vomissements ont lieu, il peut être avisé de se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1 à 2 heures avant de manger (94).

Les traitements médicamenteux sont souvent prescrits sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation, pour anticiper cet effet indésirable, au moyen de la mention « si nausées ou vomissements ». Il est souvent prescrit du métoclopramide (PRIMPERAN®) 10 mg. Les sétrons et l'aprépritant (EMEND®) peuvent également être prescrits sur ordonnance d'exception. Pour les formes sévères, une réhydratation pourra être mise en place mais dans tous les cas, si les vomissements sont mal contrôlés, le patient devra en alerter le spécialiste (94).

## **1.6. GESTION DE L'ANOREXIE**

Le besoin nutritionnel augmente à cause du cancer et des traitements. La prise alimentaire peut diminuer, du fait des douleurs causées par les mucites par exemple et les pertes peuvent augmenter, en raison des vomissements ou des diarrhées. L'anorexie peut aussi être psychologique si le patient associe la nourriture aux vomissements. Il faut éviter que le patient arrive en situation de dénutrition. Si tel est le cas, des compléments nutritionnels oraux (CNO) sont généralement prescrits. Il en existe de plusieurs goûts et de plusieurs textures.

Un accompagnement nutritionnel tout au long du parcours de soin permet de prévenir ou traiter une éventuelle dénutrition. L'utilisation de complément alimentaire n'est pas recommandée en absence de suivi nutritionnel adéquat (95).

Pour pallier la perte d'appétit, il faut encourager le patient à manger ce qui lui fait plaisir, dans une atmosphère agréable. Il est recommandé d'éviter les repas conséquents et de fractionner en plusieurs petits repas tout au long de la journée. Les plats sont à varier au maximum et les textures sont également à adapter selon les difficultés rencontrées par le patient et selon ses préférences (96).

Les aliments au goût neutre, comme les féculents, peuvent être privilégiés si les odeurs et les goûts prononcés deviennent gênants. Si le patient s'alimente peu, enrichir son alimentation par des crèmes, fromages, etc. peut être judicieux (96).

L'activité physique est à encourager. En effet, elle apportera un bien être, mais pourra également stimuler l'appétit (96). Elle permet aussi de solliciter les muscles pour éviter une fonte musculaire et lutter, une fois encore, contre la dénutrition.

Les laboratoires Roche proposent des conseils et recettes en libre accès pour gérer l'alimentation lors d'un cancer (96). En pharmacie, il ne faudra pas hésiter à orienter le patient vers un diététicien pour adapter les menus.

## 1.7. GESTION DE LA TOXICITE CUTANEE

La toxicité cutanée des traitements anticancéreux peut se manifester sous plusieurs formes.

Pour les anthracyclines, elle se révèle surtout sous forme de rash cutané ou de prurit comme pour la cytarabine. Concernant la midostaurine, dermatite exfoliatrice, hyperhidrose, sécheresse cutané et kératite peuvent apparaître. Le gemtuzumab ozogamicine peut provoquer des érythèmes et prurit. Quant à l'azacitidine, des pétéchies, du purpura, de l'urticaire, des éruptions maculaires, du prurit et des érythèmes ont été observés.

La classification CTCAE a décrit des grades de toxicités pour plusieurs de ces manifestations cutanées (93). Cette classification demeure plus précise que la classification selon l'OMS (tableau XIV).

	Cutané
Grade 0	Pas de modification
Grade 1	Erythème
Grade 2	Desquamation sèche, vésicules, prurit
Grade 3	Desquamation humide, ulcération
Grade 4	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale

*Tableau XIV : grades de toxicité cutanée selon l'OMS (35)*

- **Syndrome main-pied**

Également dénommé érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), le syndrome main pied est un effet secondaire bien connu des traitements par chimiothérapie mais surtout des thérapies ciblées.

Il s'agit d'un trouble caractérisé par une rougeur, un gonflement et des picotements dans la paume des mains ou la plante des pieds créant un inconfort marqué (93). Il existe une classification des grades de toxicité du syndrome main pied (tableau XV).

	EPP
Grade 1	Dermatite minime sans douleurs (par exemple érythème, œdème ou hyperkératose)
Grade 2	Dermatite avec douleur (par exemple desquamation, ampoules, saignements, fissures, œdème ou hyperkératose) limitant les activités quotidiennes instrumentales *
Grade 3	Dermatite sévère (desquamation, cloques, saignements, fissures) avec douleur, limitant les soins personnels **
Grade 4	-
Grade 5	-
* activités quotidiennes instrumentales : préparation des repas, achat pour la vie quotidienne, utilisation du téléphone, etc.	
** soins personnels : se laver, s'habiller, se nourrir, prendre ses médicaments, ne pas être alité	

*Tableau XV : grades de toxicité du syndrome main pied selon les CTCAE (93)*

Des mesures préventives peuvent apaiser le phénomène. Pour la toilette, un savon surgras est à privilégier. Les savons abrasifs sont à proscrire notamment les savons de Marseille. Il est recommandé de se rincer à l'eau fraîche et de sécher la peau par tamponnement.

Pour le soin des pieds, les chaussettes en coton sont à préférer aux matières synthétiques et le port de chaussures larges et de semelles orthopédiques permet de diminuer les pressions exercées sur les pieds. Des soins de pédicures doivent être envisagés si une hyperkératose pré-existait.

L'exposition au soleil et à la chaleur sont à éviter, comme la station debout et la marche prolongées. Il faudra également éviter les travaux irritants pour les mains et les pansements adhésifs (97).

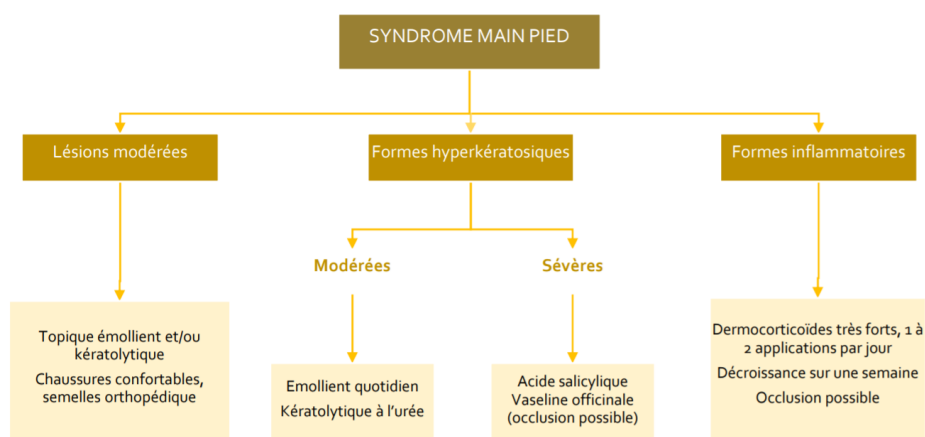
L'hydratation de la peau est importante à effectuer plusieurs fois par jour. On pourra utiliser des crèmes glycérol vaseline paraffine (DEXERYL®) ou des produits spécialement conçus par différents laboratoires dermatologiques.

Lors de la phase initiale, pouvant durer 7 jours, des érythèmes sont observés. Ils peuvent être douloureux. Ces érythèmes vont se situer sur les zones de friction et les points de pressions de la peau, donc préférentiellement au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Le patient peut alors ressentir une sensation de brûlure ou des dysesthésies (98).

La phase d'état se manifeste par une hyperkératose sur les zones de frictions ou de pression. Elle peut durer jusqu'à deux semaines. Cet épaissement de l'épiderme peut être circonscrit par un halo inflammatoire plus ou moins douloureux. Lors de cette phase, peuvent être observées des bulles au niveau des talons et des mains, des fissures au niveau des zones hyperkératosiques (98).

Après 15 jours, on parle de phase tardive quand est observé un renouvellement épidermique sous-jacent (98).

En fonction de la forme observée, la prise en charge peut varier.



*Figure 31 : arbre décisionnel pour la prise en charge du syndrome main-pied en fonction des lésions observées (97)*



Dans tous les cas, les règles préventives vues précédemment s'appliquent.

Pour les lésions considérées comme modérées, il est recommandé d'utiliser des émollients comme le DEXERYL® ou des cold cream. Des crèmes cicatrisantes peuvent également être conseillées (BIAFINE®).

Pour les formes hyperkératosiques, l'utilisation de crèmes kératolytiques peut être indiquée. Elles peuvent être à base d'urée concentrée (XERIAL 50®) pour les formes modérées ou à base d'acide salicylique (vaseline salicylée) pour les formes sévères.

Pour les formes inflammatoires, les dermocorticoïdes forts (DIPROSONE®) ou très fort (DERMOVAL® DIPROLENE®) sont préconisés. L'arrêt devra se faire de manière progressive pour éviter un éventuel rebond.

Pour les formes classées en grade 2, il est recommandé de diminuer la posologie du médicament concerné de moitié pendant 15 jours puis de reprendre à pleine dose dans la mesure du possible. Pour le grade 3, l'arrêt du traitement est recommandé pendant 7 jours puis il devra être repris à demi-dose pendant 15 jours puis à pleine dose si possible (97).

## **1.8. ORIENTATION VERS D'AUTRES PROFESSIONNELS**

Le psychologue pourra apporter un soutien et un suivi psychothérapeutique au patient mais également aux proches du patient afin d'aider à la gestion des états d'anxiété, de dépression et de stress. Au CHRU de Tours, des consultations psychologiques sont proposées dès l'annonce de la maladie et pendant toute sa prise en charge. Des sessions de sophrologie et d'art-thérapie sont également proposées pour les patients suivis par l'hôpital (99).

Le diététicien s'intéressera à la nutrition du patient en rapport à sa maladie et ses traitements. Il évaluera les problèmes rencontrés par le patient et pourra lui proposer des menus et astuces lui permettant de s'alimenter correctement et soulager les troubles gastro-intestinaux, ce qui impactera à terme l'état de fatigue rencontré. Au CHRU de Tours, des entretiens diététiques sont organisés dès l'annonce et pendant toute la prise en charge du patient (99).

Le masseur kinésithérapeute, spécialisé dans la rééducation physique et le massage, peut intervenir pour conserver ou récupérer les mouvements du corps et soulager les douleurs physiques. En collaboration, des enseignants en activité physique adaptée (APA) peuvent intervenir pour élaborer des séances adaptées aux capacités des patients. Le CHRU de Tours propose un programme en partenariat avec la ville après avis du médecin référent (99).

L'ergothérapeute, spécialisé dans l'adaptation pour la personne de son environnement et de son état physique ou psychique, peut établir un bilan des difficultés rencontrées par le patient. Il peut proposer des aménagements de l'environnement ou discuter de techniques permettant au patient de garder son autonomie pour les tâches quotidiennes, qui sont parfois devenues difficiles à réaliser.

Le psychomotricien, spécialisé dans les troubles psychomoteurs, peut également être indiqué par l'équipe soignante.

Les socio-esthéticiens sont formés pour conserver ou améliorer la confiance en soi des patients et favoriser la relaxation. Ce service est également proposé par le CHRU de Tours, pendant l'hospitalisation du patient (99).

## **2. CONSEILS EN PHYTO-AROMATHERAPIE**

La phytothérapie et l'aromathérapie sont de plus en plus présentes dans les officines et les patients montrent un intérêt réel pour cette médecine alternative. Le conseil systématique à délivrer aux patients est de toujours demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'utiliser les plantes et huiles essentielles qui ne sont pas sans danger.

Au comptoir, avant de conseiller ou de dispenser une spécialité à base de plantes ou d'huiles essentielles, il est important de demander si la personne est sous traitement, si elle souffre de maladies et sensibiliser sur le fait que les plantes et les huiles essentielles ne sont pas sans danger. En effet, le patient peut avoir d'autres traitements que ceux pour lesquels il est pris en charge pour la LAM. Il est donc important de se rappeler qu'il s'agit d'une prise en charge globale. Il faudra ainsi prêter attention aux plantes ou huiles essentielles qui interagissent avec les anticoagulants, les antidiabétiques, les antihypertenseurs, etc.

Beaucoup d'articles sont disponibles sur internet vantant les mérites de ces produits, mais qui ne sont pas prouvés scientifiquement (« Cette plante vous évitera d'avoir un cancer », « 10 plantes pour soigner le cancer », etc.). Le risque de mauvais usage et de désinformation est donc très important. Plusieurs instances reconnues mettent à disposition des informations fiables pour une bonne utilisation des plantes :

- L'ANSM et la pharmacopée française : on retrouve dans la pharmacopée française deux listes qu'il est important de citer concernant les plantes médicinales. La liste A qui recense les plantes médicinales utilisées traditionnellement (100) et donc une utilisation reconnue par l'ANSM et la liste B, discriminante, qui recense les plantes utilisées traditionnellement dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu (101).
- L'EMA possède un comité sur les produits médicinaux à base de plante (HMPC). Il émet des avis scientifiques sur les plantes ainsi que des informations sur leurs utilisations et les précautions à prendre. Il distingue l'utilisation traditionnelle et l'utilisation bien établie (102).

L'utilisation est dite « traditionnelle » quand il y a suffisamment de données démontrées concernant l'efficacité ou la sécurité de la plante et de ce fait, il n'est pas nécessaire de disposer d'essais cliniques. Ceci implique l'évaluation des données d'innocuité et d'efficacité de manière principalement bibliographique : la plante est utilisée depuis au moins 30 ans dont 15 ans dans l'union européenne. Ces plantes sont destinées à être utilisées sans la supervision d'un médecin et ne doivent jamais être administrées par injection.

L'utilisation est dite « bien établie » quand la littérature scientifique montre que la substance active présente dans les plantes, a un usage médical bien établi au sein de l'union européenne depuis au moins 10 ans, avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable. Ceci implique également l'évaluation des données d'innocuité et d'efficacité principalement bibliographiques (102).

Le centre de cancérologie Memorial Sloan Kettering (MSKCC) est un centre de traitement et de recherche en oncologie reconnu mondialement. Il a développé une application et un moteur de recherche « About Herbs » permettant de trouver une multitude de plantes et leurs effets bénéfiques ainsi que leurs risques notamment chez les personnes atteintes de cancer (103).

L'association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS), composée d'oncologues et de professionnels de santé formés en oncologie, a mis à disposition un livret de phytothérapie composé de fiches sur certaines plantes qui pourraient être utilisées (104).

Herb drug interaction database (HEDRINE) disponible par une connexion à Thériaque, est une base de données recensant les preuves scientifiques (études cliniques, cas rapportés, etc.) d'interactions potentielles ou avérées entre les plantes et les médicaments (105).

Dans ses recommandations, la société française de pharmacie oncologique (SFPO) indique qu'il est important de recourir systématiquement à des sources d'informations fiables pour le bon usage des compléments alimentaires et des plantes : des sources réglementaires ou institutionnelles, des sources académiques ou universitaires, des publications scientifiques ou des bases de données « grand public » certifiées. En absence ou insuffisance d'information provenant d'une source réglementaire ou institutionnelle, la SFPO recommande d'avoir recours à au moins deux sources d'informations différentes (106).

Sources réglementaires institutionnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste A ou liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement</li> <li>- Monographies et avis de l'EMA</li> <li>- Avis de l'ANSM</li> <li>- Avis de l'ANSES</li> <li>- Avis de l'EFSA</li> <li>- Légifrance</li> <li>- RCP et base de données publique des médicaments</li> </ul>
Sources académiques ou universitaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Base de données HEDRINE</li> <li>- Rapports de l'académie de pharmacie</li> <li>- Interactions médicamenteuse CYP450 et Pgp, Hôpitaux universitaires de Genève</li> <li>- About Herbs MSKCC</li> <li>- Herbs at a glance. NCCIH</li> <li>- Fiches médicaments Oncolien</li> <li>- HerbMedPro, American botanical council</li> </ul>
Publications scientifiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed</li> </ul>
Bases de données grand public certifiées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Passeport santé</li> <li>- Webmed</li> </ul>

*Tableau XVI : sources disponibles en libre accès recommandées par la SFPO (106)*

Dans cette partie, ne seront développées que les plantes que l'on peut conseiller dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables des traitements impliqués dans la LAM. Je n'ai volontairement pas détaillé les plantes pour lesquelles l'EMA et l'OMS n'ont pas de monographie. Pour celles les plus fréquemment utilisées et en cas d'absence de monographie, je me suis référée aux articles scientifiques existants ou aux avis émis par le MSKCC. Pour toutes les autres plantes ne rentrant pas dans ces critères, j'ai estimé qu'à défaut de sources fiables, il ne fallait pas les conseiller.

La LAM et ses traitements peuvent engendrer plusieurs effets indésirables. On retrouve notamment les troubles gastro-intestinaux comme les nausées, vomissements, diarrhées et mucites, mais aussi des troubles psychologiques comme l'anxiété ou les insomnies liées au stress causé par l'annonce ou l'acceptation de la maladie et la lourdeur des traitements.

Ces effets indésirables sont anticipés sur les ordonnances par les praticiens, comme vu précédemment, puisque des médicaments sont prescrits avec la mention « si nausées », « si diarrhées », etc. Cependant, certains patients sont demandeurs de médecine alternative et il convient de connaître les risques ou les bénéfices d'un conseil en phytothérapie ou aromathérapie.

## 2.1. CONSEILS EN PHYTOTHERAPIE

### 2.1.1. ANXIETES ET INSOMNIES

- Passiflore – *Passiflora incarnata*



Figure 32 : dessin de *Passiflora incarnata* d'après le MSKCC (107)

La passiflore fait partie de la famille des passifloracées. On utilise sa partie aérienne (100).

Son mécanisme d'action est mal connu. Il s'agit d'une plante riche en flavonoïdes et en bétacarbolines. On retrouve de façon minoritaire des composants comme le maltol. Ce dernier serait à l'origine de son effet sédatif et analgésique (108).

L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans l'apaisement des symptômes modérés de stress et pour les troubles du sommeil. En tisane, il faudra utiliser 1 à 2 g de la plante broyée dans 150 mL d'eau bouillante jusqu'à 4 fois par jour (109).

Le MSKCC reconnaît son usage dans le traitement de l'anxiété – et donc indirectement elle aiderait également à l'endormissement (107). La passiflore aurait un effet identique à l'oxazépam (SERESTA®) (110) mais des études sont à mener pour confirmer cet effet.

Cependant, le centre attire l'attention sur le fait que la plante pourrait allonger l'intervalle QT (107). En tenant compte de l'utilisation d'anthracyclines pendant la chimiothérapie d'induction, connues pour leur cardiotoxicité, conseiller la passiflore pourrait additionner les troubles cardiaques potentiels du patient et lui être délétère.

De plus, si le patient est sous benzodiazépine, il y a un effet synergique des effets anxiolytiques et donc un risque sédatif non négligeable. Là encore, elle n'est pas une plante à conseiller.

- **Valériane – *Valeriana officinalis***



*Figure 33 : dessin de Valeriana officinalis d'après MSKCC (111)*

La valériane fait partie de la famille des caprifoliacées. On utilise sa partie souterraine (100).

Son mécanisme d'action est mal connu. Plusieurs composants de la plante retrouvés – acide valérénique (sesquiterpène), valépotriates (iridoïde), etc. - n'auraient aucun effet séparément. Un effet synergique de ses composants pourrait être à l'origine de son action (112).

L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans l'apaisement des symptômes modérés de stress et pour les troubles du sommeil. A raison de 15 mg pour une dose, elle peut être utilisée jusqu'à 3 fois par jour pour le stress et 30 mg peuvent être pris 30 minutes à 1h avant le coucher pour aider à l'endormissement (113).

Le MSKCC reconnaît son potentiel pour aider à l'endormissement mais souligne le manque d'études concernant l'anxiété. Elle n'améliorerait pas la qualité du sommeil mais raccourcirait le temps nécessaire à l'endormissement et augmenterait la durée du sommeil par nuit. D'autres études sont nécessaires pour confirmer son effet (111).

La valériane n'est pas à conseiller chez les patients ayant des pathologies du foie, du pancréas ou de la vésicule biliaire car il y a eu des cas rapportés d'hépatotoxicité ou d'infection pancréatique suite à l'utilisation de valériane (105)(111). La valériane ne doit pas être conseillée si le patient est déjà sous benzodiazépines ou hypnotiques en raison de leur effet synergique.

- **Aubépine – *Crataegus laevigata***



Figure 34 : dessin de *Crataegus laevigata* d'après MSKCC (114)

L'aubépine fait partie de la famille des rosacées. On utilise sa fleur, sa sommité fleurie ou son fruit (100).

Riche en flavonoïdes et en proanthocyanidines, ces derniers seraient à l'origine des effets sédatifs de la plante (115).

L'EMA reconnaît l'usage traditionnel de l'aubépine dans l'apaisement des symptômes modérés de stress et pour aider à dormir. Pour son indication dans l'anxiété, il est reconnu de l'utiliser seulement sous forme de poudre (gélules) ou d'extrait sec sans dépasser 2 semaines de traitements. Il convient d'exclure toute maladie cardiaque avant de l'utiliser (116).

Le MSKCC n'indique pas l'utilisation de l'aubépine dans l'anxiété mais dans son indication cardiaque et tensionnel (114).

L'aubépine n'est donc pas une plante de choix à conseiller au comptoir pour les patients atteints de LAM.

- **Orpin rose – *Rhodiola rosea***



Figure 35 : dessin de *Rhodiola rosea* d'après MSKCC (117)

L'orpin rose, ou rhodiole, fait partie de la famille des crassulacées. On utilise ses racines ou son rhizome (100).

L'EMA reconnaît un usage traditionnel pour l'apaisement temporaire des symptômes liés au stress comme la fatigue ou les sensations de faiblesse (118).

Le MSKCC attire cependant l'attention sur le fait que des études sont nécessaires pour confirmer son efficacité dans la dépression ou la fatigue. De plus, la rhodiole pourrait être un

inhibiteur enzymatique du CYP3A4 et du CYP2C9, cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments. Elle serait également inhibiteur de la Pgp et possède une activité sur l'inhibition de la monoamine oxydase (MAO). Un cas de tachyarythmie a été rapporté en association avec un antidépresseur.

La rhodiola n'est pas une plante de choix pour soulager les symptômes liés au stress dans les LAM.

### 2.1.2. APPETIT

- **Gentiane jaune – *Gentiana lutea***

La gentiane jaune fait partie de la famille des gentianacées. On utilise sa partie souterraine (100).

Sa racine contient des substances amères, des sécoiridoïdes monoterpéniques, qui stimulent l'activité de l'estomac (119).

L'EMA reconnaît son usage traditionnel pour la perte temporaire d'appétit à raison de 0,6 à 2 g de racines broyées dans 150 mL d'eau, comme infusion, 1 à 3 fois par jour. Elle peut aussi être utilisée sous forme d'extrait sec (en gélules) ou en teinture. Son utilisation ne doit pas dépasser deux semaines sans avis médical (120).

L'OMS reconnaît un usage bien établi dans le traitement des troubles digestifs comme la perte d'appétit, les sensations de distension abdominale et les flatulences. Elle précise que pour stimuler l'appétit il faut consommer la plante une heure avant les repas principaux (121).

Néanmoins, son usage est contre-indiqué en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, de reflux gastro-œsophagien ou d'hypertension artérielle. Ses effets indésirables peuvent être des céphalées, des diarrhées ou des crampes d'estomac et plus rarement une accélération du rythme cardiaque et des démangeaisons (119). Son goût amer, en fait une plante pouvant être dérangeante à la consommation en tisane pour certains patients.

Le MSKCC ou HEDRINE n'ont pas référencé dans leurs bases de données la gentiane jaune.

Compte-tenu de la toxicité cardiaque des anthracyclines intervenant dans le traitement des LAM et le potentiel effet indésirable d'une accélération du rythme cardiaque, la gentiane jaune n'est pas la plante de choix à conseiller pour stimuler l'appétit.

- **Fenugrec – *Trigonella foenum-graecum***



Figure 36 : dessin de *Trigonella foenum-graecum* d'après le MSKCC (122)

Le fenugrec fait partie de la famille des fabacées. On utilise ses graines (100).

Son effet sur l'appétit est paradoxal. En effet, elle stimulerait dans un premier temps l'appétit, après ingestion des graines, puis celles-ci forment un gel au contact des liquides gastriques, produisant alors une sensation de satiété (123).

L'EMA reconnaît un usage traditionnel pour la perte temporaire d'appétit. En infusion, il doit être utilisé à raison de 1 à 6 g par jour en doses fractionnées. Il peut également être consommé sous forme d'extraits. Sa consommation ne doit pas excéder deux semaines de traitements sans avis médical (124).

Le MSKCC n'évoque pas d'indications pour la stimulation d'appétit. Cependant, il évoque le fait de ne pas l'utiliser en cas de prise concomitante d'anticoagulants ou d'antidépresseurs de la classe des ISRS, un cas ayant été reporté de syndrome sérotoninergique. Il est également à éviter en cas de prise de cyclophosphamide, ou de cancer hormonodépendant (122).

Dans tous les cas, la perte d'appétit est une composante importante à traiter pour éviter le risque de dénutrition. Le conseil de l'utilisation de plantes ne sera jamais à lui seul suffisant et il faut impérativement apporter les conseils vus précédemment au patient, pour assurer une prise en charge optimale.

### 2.1.3. FATIGUE

- **Ginseng américain – *Panax quinquefolius***



Figure 37 : dessin de *Panax quinquefolius* d'après le MSKCC (125)



Le MSKCC indique une utilisation possible dans la fatigue liée au cancer mais que des études supplémentaires sont nécessaires (125).

Le ginseng américain ou *Panax quinquefolius* possède des résultats encourageants s'il est utilisé au minimum 2 mois à haute dose (de 1000 à 2000 mg quotidien). Il ne montre pas d'effets indésirables majeurs mais peut cependant agir sur la qualité du sommeil. D'autres études doivent confirmer ces effets observés (126).

*Panax quinquefolius* n'apparaît pas dans la pharmacopée française ni dans la pharmacopée européenne. Il peut être confondu avec le ginseng asiatique (*Panax ginseng*) qui lui est reconnu à la pharmacopée française et européenne mais ne possède nullement l'indication dans la fatigue généralisée. L'amalgame entre les deux plantes ne doit pas être fait.

Le ginseng américain montre donc un potentiel pour aider à gérer la fatigue liée aux traitements dans les cancers mais on ne le trouve pas dans les officines françaises.

- **Guarana – *Paullinia cupana***



Figure 38 : dessin de *Paullinia cupana* d'après MSKCC (127)

La guarana fait partie de la famille des sapindacées. On utilise sa graine ou des extraits préparés avec la graine, riche en caféine (100).

Son mécanisme d'action impliqué dans la fatigue repose essentiellement sur sa teneur en caféine.

Le MSKCC précise qu'il est délicat de la conseiller pour le traitement de la fatigue dans les cancers. En effet, malgré des résultats montrant la réduction de la fatigue induite par les chimiothérapies, celle-ci s'était aggravée dans certains types de cancer (tête et cou). D'autres études seront donc nécessaires pour confirmer une augmentation des bénéfices du traitement par cette plante (127).

L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans le traitement des symptômes de fatigue et des sensations de faiblesses à raison de 450 mg jusque 5 fois par jour (128).

De plus les forts taux de caféine présents dans la graine peuvent potentialiser certains effets des traitements et des études sont encore nécessaires pour définir la sécurité en association avec les chimiothérapies (105).

#### 2.1.4. MUCITES

- **Camomille vulgaire – *Matricaria recutita***



Figure 39 : dessin de *Matricaria recutita* d'après le MSKCC (129)

La camomille vulgaire ou camomille allemande fait partie de la famille des astéracées. On utilise son capitule (100). Il ne faut pas la confondre à la camomille romaine.

Son mécanisme d'action reste à déterminer. Une étude suggère un effet anti-inflammatoire en inhibant la libération de prostaglandines E2 dans un modèle murin par l'inhibition de l'activité des enzymes COX-2 (130). En usage topique, elle réduirait les niveaux tissulaires de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) chez des hamsters atteints de mucites buccales (131).

Le MSKCC montre une indication probable dans le traitement des ulcères buccaux dus aux traitements par chimiothérapies mais signale malgré tout le manque d'essais pour en déterminer la réelle efficacité (129). L'institut précise que sous forme de tisanes, l'utilisation de la plante est généralement sans risque.

L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans les traitements des ulcères mineurs et des inflammations de la bouche et de la gorge, sous forme de tisane par exemple, à raison de 1 à 5 g pour 100 mL d'eau, en rinçage ou en gargarisme plusieurs fois par jour (132).

Une thèse analysant les différentes études qui ont été réalisées, apporte un regard critique sur l'utilisation des plantes en soins de support en oncologie et indique que la camomille vulgaire n'est pas – encore – un conseil de choix en phytothérapie, dû aux manques de preuves suffisantes (126).

- **Aloe des Barbades – *Aloe barbadensis*, *Aloe vera***



Figure 40 : dessin d'*Aloe barbadensis* d'après le MSKCC (133)

L'Aloe des Barbades, plus répandu sous le nom d'*Aloe vera*, fait partie de la famille des liliacées. On utilise son mucilage provenant des feuilles de la plante (100).

Le mécanisme de ses propriétés cicatrisantes n'est pas élucidé. Son gel serait riche en salicylates permettant de bloquer la sécrétion d'histamine et aurait un effet anti-inflammatoire (134).

Le MSKCC indique qu'il peut être utilisé pour réduire les inflammations de la bouche causées par les chimiothérapies. Le centre attire cependant l'attention sur le fait qu'il ne faut pas confondre le gel au latex. Ainsi, il ne faut pas préparer soi-même le gel, en vue d'une ingestion, puisque le latex contenu dans la feuille est délétère pour l'organisme. Le centre recommande d'éviter tout usage par voie orale d'*Aloe vera*. Il faudra préférer son utilisation par voie cutanée (133).

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) attire l'attention sur les effets potentiellement cancérogènes du latex (135). L'extraction du gel doit donc être réalisée par des professionnels compétents et il faut décourager les patients, avides de vouloir utiliser leur *Aloe vera* présente à la maison, de préparer eux-mêmes le gel.



*Figure 41 : schéma de la coupe d'une feuille d'Aloe vera d'après l'ANSES (135).*

L'EMA ne reconnaît pas son usage dans les inflammations de la bouche. Elle reconnaît un usage bien établi dans la constipation avec pour le moment aucune autre indication (136).

L'AFSOS indique que l'*Aloe vera* a une indication pour les mucites (104).

L'étude critique des différentes études en cours, ne montre pas de différence sur l'apparition des mucites mais de bons résultats sur la gravité. Il n'y a en revanche pas encore de résultats pour les mucites chimio-induites (126).

Sur internet, on trouve également plusieurs articles prônant les effets anticancéreux de l'*Aloe vera* et proposant même l'achat sur internet de produits en contenant. Il est important de noter que son effet n'a pas été établi de manière formelle et rappelons que son usage peut même se montrer délétère.

L'Aloe des Barbades n'est donc pas un conseil de choix pour prévenir ou atténuer les mucites.

- **Autres plantes**

D'autres plantes comme le curcuma long, l'achillée mille-feuille ou le souci officinal sont en études et sont détaillées dans la thèse critique en phytothérapie dans les soins de support en oncologie (126). L'EMA ou le MSKCC n'évoquent pas leur indication dans les mucites.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de plantes ne se substitue en aucun cas à l'utilisation des bains de bouche bicarbonatés ou des traitements antifongiques prescrits. La sensibilisation du patient sur ce point reste importante.

### 2.1.5. NAUSEES ET VOMISSEMENTS

- **Gingembre – *Zingiber officinale***



Figure 42 : dessin de *Zingiber officinale* d'après MSKCC (137)

La partie utilisée du gingembre est son rhizome. Il fait partie de la famille des zingibéracées (100).

Le rhizome est riche en sesquiterpènes, en alcools monoterpéniques, en citrols et en phénols. Ses phénols, plus particulièrement les gingérols et les shogaols, seraient responsables de son effet anti-nauséeux en agissant sur la muqueuse de l'estomac (138).

Le MSKCC indique que plusieurs études montrent son effet sur les nausées et vomissements à court terme, notamment sur ceux chimio-induits. Cependant le gingembre possède une activité anticoagulante et antiplaquettaire qu'il faudra prendre en compte notamment en cas de thrombopénie (137).

L'EMA reconnaît comme bien établi son usage dans la prévention des nausées et vomissements du mal des transports et comme usage traditionnel l'apaisement de ces symptômes. Cependant, aucune indication n'a encore été reconnue dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits (139).

La thèse de pharmacie qui émet une étude critique sur l'utilisation de la phytothérapie en cancérologie nous montre que les études sont peu convaincantes. Le gingembre augmente la motilité gastrique et il convient de le prendre à distance des autres traitements pour éviter une baisse d'activité notamment des autres antiémétiques prescrits (aprépitant). De plus, il est inutile de dépasser la dose de 1 g en deux doses par jour, puisqu'il n'y a pas d'augmentation d'effet mais un effet certain sur la motilité gastrique (126).

Le gingembre peut être conseillé en préconisant de ne pas dépasser la dose indiquée et d'attendre 2h avec la prise d'autres médicaments pour être certain qu'ils n'interagiront pas entre eux. Il faudra le contre indiquer en revanche en cas de thrombopénie, souvent observée dans les LAM.

### 2.1.6. CONTRE-INDICATIONS

- **Echinacée pourpre – *Echinacea purpurea***



Figure 43 : dessin d'*Echinacea purpurea* d'après MSKCC (140)

L'échinacée pourpre fait partie de la famille des astéracées. On utilise sa partie aérienne fleurie ou sa partie souterraine (100).

Plante reconnue pour ses effets immunostimulants, elle est souvent réputée pour effectuer des « cures » en début d'hiver. Plusieurs composants retrouvés dans la plante – acide cichorique, échnacosides, alkylamides et polysaccharides – stimuleraient l'activité des monocytes et granulocytes impliqués dans le système immunitaire (141).

L'EMA reconnaît un usage bien établi dans la prévention et le traitement à court terme du rhume et un usage traditionnel dans le traitement des petites plaies superficielles. La partie souterraine possède un usage traditionnel dans le traitement de l'acné et dans le traitement des symptômes du rhume (142).

Le MSKCC indique son utilisation dans le renforcement du système immunitaire, dans le traitement et la prévention du rhume et de la grippe (140).

L'EMA comme le MSKCC recommande d'éviter l'utilisation d'échinacées (toutes espèces confondues) chez les patients immunodéprimés, sous chimiothérapies. En effet, il a été démontré que son usage pouvait réduire l'efficacité des traitements anticancéreux. Il est important de noter que l'échinacée est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C8, cytochromes souvent impliqués dans le métabolisme des médicaments. En les inhibant, la concentration plasmatique du médicament se trouve alors augmentée et le risque de toxicité augmente également.

Il convient donc de ne pas utiliser l'échinacée chez ces patients. Il est cependant possible d'orienter le patient vers l'usage de propolis s'il tient à faire une « cure » d'hiver afin de stimuler ses défenses immunitaires.

- Millepertuis – *Hypericum perforatum*



Figure 44 : dessin d'*Hypericum perforatum* d'après MSKCC (143)

Le millepertuis fait partie de la famille des guttifères. On utilise sa sommité fleurie (100).

Son effet sur les symptômes de la dépression a été étudié dans plusieurs études. Son action serait liée à l'hypericine et l'hyperforine contenue dans ses sommités fleuries (144).

L'EMA reconnaît un usage bien établi dans le traitement des symptômes légers à modérés des épisodes dépressifs (145).

L'EMA et le MSKCC précisent qu'il ne doit pas être utilisé si le patient est sous chimiothérapie, sous immunosuppresseur. Les puissants effets inducteurs enzymatiques du millepertuis en font une plante qui interagit souvent et fortement avec une grande multitude de traitements.

## 2.2. CONSEILS EN AROMATHERAPIE

Des centaines d'huiles essentielles sont disponibles à la commercialisation et les réglementations les encadrant oscillent entre le cosmétique, l'alimentaire, le biocide ou comme substance active de médicaments (146).

Les allégations de santé sont contrôlées mais on peut trouver facilement sur internet des allégations qui ne sont en réalité pas prouvées. Il est important de rester vigilant quant à leur utilisation et d'appliquer les principes de précaution généraux liés aux huiles essentielles.

### 2.2.1. ANXIETES ET INSOMNIES

- Lavande vraie – *Lavandula angustifolia*



Figure 45 : dessin de *Lavandula angustifolia* d'après MSKCC (147)

La lavande vraie, ou lavande fine ou lavande officinale, fait partie de la famille des lamiacées. On utilise ses sommités fleuries (100) pour en extraire l'huile essentielle.

Riche en linalol et acétate de linalyle (monoterpénols), ces composants induiraient un effet anxiolytique. Son mécanisme d'action implique aussi son odeur aromatique pouvant favoriser l'apaisement chez les patients (147).

L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans la prise en charge des symptômes légers de stress et d'épuisement et dans les troubles du sommeil. Son utilisation se fait selon l'EMA par voie orale sans dépasser 80 mg par jour, ou en bain à raison de 1 à 3 g dans un bain complet sans dépasser 10 minutes (148).

L'OMS reconnaît un usage cliniquement établi en inhalation dans le traitement des symptômes de l'anxiété, des agitations et de l'insomnie. Concernant les modalités d'administration, elles se font par voie orale. Il est conseillé de verser 1 à 4 gouttes (soit 20 à 80 mg) sur un sucre par jour. En inhalation, il faut utiliser 0,06 mL à 0,2 mL 3 fois par jour (121).

Le MSKCC indique une utilisation possible par voie orale ou en inhalation dans l'anxiété et la dépression. Plusieurs études démontrent son efficacité. Le centre met aussi en avant une étude, démontrant les bénéfices de massage à base d'huile essentielle de lavande vraie pour aider à l'amélioration du sommeil. Cependant de plus amples études seront nécessaires puisque le massage pourrait être responsable de ces bienfaits à lui seul (147).

L'huile essentielle de lavande vraie possède très peu de toxicité, si ce n'est une toxicité cutanée. Une dilution dans de l'huile végétale est donc nécessaire pour éviter l'apparition de rash cutané. Une application dans le pli du coude avant toute utilisation est recommandée afin de vérifier qu'elle ne cause pas de réaction allergique. Une inhalation sèche (quelques gouttes sur un mouchoir ou sur l'oreiller) est facile à conseiller. Il convient également de ne pas l'associer avec d'autres traitements pour l'anxiété ou la dépression pour éviter d'éventuels effets sédatifs additionnels.

C'est une huile essentielle qui peut donc être conseillée en respectant les précautions nécessaires et en avertissant l'équipe soignante.

- **Petit grain bigarade – *Citrus aurantium* et Orange douce – *Citrus sinensis***



*Figure 46 : dessin du genre Citrus d'après MSKCC*

L'huile essentielle du petit grain bigarade provient de la distillation de la feuille de l'orange amère. Elle fait partie de la famille des rutacées (100).

Son mécanisme d'action proviendrait de sa teneur en linalol et en acétate de linalyle (monoterpénols), comme pour la lavande fine. Ces composants auraient des effets apaisants (149). Son odeur caractéristique pourrait également contribuer à une action relaxante, en fonction des patients.

L'EMA et l'OMS ne présentent pas de monographies pour les huiles essentielles de *Citrus aurantium* et de *Citrus sinensis* et n'ont pas à ce jour émis d'avis sur son utilisation.

Néanmoins, plusieurs études montrent l'efficacité sur les symptômes liés à l'anxiété pour les huiles essentielles d'orange amère et d'orange douce (*Citrus sinensis*) (150). Sous réserve de plus amples investigations pour en confirmer ses effets, il est donc possible de la conseiller en diffusion pendant 30 min. En effet une étude portant sur son utilisation dans les LMC peut nous rassurer quant à son utilisation dans les LAM par diffusion d'une durée de 30 minutes. Les autres voies d'administration ne sont pas à privilégier.

Pour une diffusion qualitative, le choix du matériel est important. Les huiles essentielles ne doivent pas être chauffées afin de ne pas les dénaturer et les diffuseurs les plus recommandés sont les diffuseurs électriques par nébulisation à froid. Ils permettent la propulsion de microgouttelettes dans l'air. L'huile essentielle est utilisée pure et il suffit de verser quelques gouttes dans le compartiment prévu à cet effet. Il est également possible d'utiliser des diffuseurs à brumisation d'eau, qui vont également permettre d'humidifier l'atmosphère et d'adoucir la diffusion. Quelques gouttes d'huiles essentielles sont alors versées dans le réservoir à eau. De manière générale, il est recommandé de ne pas diffuser pendant plus de 15 minutes, 3 à 4 fois par jour (149).

Il faut appeler à la vigilance du patient concernant les compléments alimentaires contenant du bigaradier. En effet, alors qu'il est vanté pour ses vertus amincissantes, grâce à l'extraction des composés d'intérêt dans les fruits de la plante, des cas de toxicités cardiovasculaires ont été rapportés avec ces compléments alimentaires. La confusion ne doit donc pas être faite entre complément alimentaire et huiles essentielles de bigaradier puisque les indications et les toxicités ne sont pas les mêmes.

Notons aussi que les huiles essentielles du genre *Citrus* sont photosensibilisantes. On déconseillera ainsi l'application cutanée autant que possible dans la journée, spécialement s'il y a une exposition solaire prévue.



- **Lemongrass – *Cymbopogon citratus***



Figure 47 : dessin de *Cymbopogon citratus* d'après le MSKCC (151)

Faisant partie de la famille des poacées, on extrait l'huile essentielle de lemongrass à partir de ses feuilles (100).

Son effet sur l'anxiété proviendrait de sa teneur en citral et géraniol (aldéhydes terpéniques). Le système GABAergique semble être impliqué dans l'effet anxiolytique de cette huile essentielle (151).

L'EMA et l'OMS n'ont pas de monographie disponible à ce jour.

Le MSKCC indique que son utilisation pour soigner les symptômes de l'anxiété et les insomnies n'est pas avérée même si certaines études montrent un potentiel intérêt dans ces indications en l'utilisant par inhalation. Le lemongrass n'est donc pas à conseiller au comptoir (151).

## 2.2.2. MUCITES

- **Arbre à thé – *Melaleuca alternifolia***



Figure 48 : dessin de *Melaleuca alternifolia* d'après MSKCC (152)

L'arbre à thé ou tea tree fait partie de la famille des myrtacées. On extrait de ses feuilles son huile essentielle.

Riche en terpinène-4-ol (monoterpénol), ce composé aurait montré une activité antimicrobienne, notamment contre *Candida albicans* (152).

L'EMA reconnaît une utilisation traditionnelle possible dans le traitement symptomatique des inflammations mineures de la muqueuse orale. Il peut être utilisé en bain de bouche à raison de 0,17 à 0,33 mL dans 100 mL d'eau plusieurs fois par jour, pendant 5 jours maximum (153).

Cependant, MSKCC attire l'attention sur le fait qu'il n'y a pas d'étude clinique qui prouve cet effet et surtout que la prise orale a révélé plusieurs cas de toxicité. Il convient donc d'éviter son usage au niveau buccal (152).

L'OMS reconnaît un usage cliniquement prouvé en application cutanée pour traiter notamment les onychomycoses mais ne mentionne pas d'usage en bain de bouche ou par voie orale (154).

Il convient donc de ne pas conseiller l'huile essentielle d'arbre à thé dans la prise en charge des mucites.

### 2.2.3. TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

- **Menthe poivrée – *Mentha piperita***



*Figure 49 : dessin de Mentha piperita d'après MSKCC (155)*

La menthe poivrée fait partie de la famille des lamiacées. Son huile essentielle provient de ses feuilles et ses sommités fleuries (100).

Riche en menthol et menthone, l'huile essentielle a montré une action antispasmodique sur les fibres musculaires de l'appareil digestif et respiratoire chez l'animal (156).

L'EMA reconnaît un usage bien établi pour le soulagement des spasmes gastro-intestinaux légers, des flatulences, des douleurs abdominales à raison de 0,6 à 1,2 mL dans des gélules gastro-résistantes réparties en 2 à 3 fois par jour. Elle reconnaît également une utilisation bien établie pour les maux de têtes (157).

L'OMS reconnaît un usage cliniquement prouvé dans les mêmes indications (154).

Le MSKCC reconnaît son utilisation dans les spasmes intestinaux et gastriques et dans l'inconfort de la sphère gastro-intestinale de manière générale ainsi que pour les maux de tête. L'inhalation de l'huile essentielle pourrait avoir un effet bénéfique sur les nausées et vomissements mais des études supplémentaires sont à réaliser pour en déterminer sa réelle efficacité (155).

L'EMA et le MSKCC attirent cependant l'attention sur l'inhibition potentielle de certains cytochromes enzymatiques et notamment le CYP3A4, fortement impliqué dans le métabolisme des médicaments. Il convient donc de l'éviter par voie orale pour les personnes souffrant de LAM compte tenu des médicaments administrés, en attendant de plus amples investigations.

Dans l'attente d'autres études pour confirmer un effet sur les nausées et vomissements par inhalation, il n'y a pas lieu pour le moment de la conseiller dans cette indication.

- **Les autres huiles essentielles**

Les huiles essentielles de citron jaune, de camomille romaine et de gingembre sont souvent décrites comme des huiles essentielles anti-nauséuses. Je n'ai cependant pas trouvé d'avis de la part de l'EMA ou de l'OMS sur ces huiles essentielles ni de MSKCC. Les études existantes montrent un effet déresseur du SNC sur la souris. Cependant, il n'y a pour le moment aucune étude sur l'homme et sur l'efficacité dans le cadre d'une thérapie anti-cancéreuse.

## **2.3. ACTIONS DANS LES INSTITUTS DE CANCEROLOGIE**

Pour éviter des interactions inconnues avec des traitements bien connus ou nouveaux sur le marché, certains instituts ont mis en place des moyens pour éviter les interactions.

L'institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT) préconise systématiquement de privilégier la forme de tisane et de prendre les plantes à distance de 2 heures des prises de médicaments ou des chimiothérapies. La forme sous laquelle est utilisée les plantes est un point essentiel et l'IUCT rappelle que certaines plantes sous leurs formes alimentaires ou en tisane peuvent être sans risque à l'inverse des gélules, plus fortement dosées, qui peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses (158).

L'institut de cancérologie Paris-nord propose dans son parcours de soin des phytothérapeutes qui viendront évaluer individuellement l'utilisation de plantes pour un patient donné (159).

De manière générale, il faudra garder à l'esprit que les plantes sont rarement un conseil de choix pour les patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde avec ou sans traitements. Au cours de mes recherches, j'ai constaté un manque d'études sur les interactions médicamenteuses et sur les effets des plantes.

Le rôle du pharmacien est d'abord de sensibiliser sur le caractère non anodin des plantes. Il est important aussi de redonner confiance en la médecine allopathique si le patient émet des doutes et préférerait l'utilisation de plantes pour traiter son cancer.

La communication interdisciplinaire avec les équipes soignantes est primordiale lorsque nous avons à notre connaissance l'utilisation de plantes ou d'huiles essentielles par le patient. Il faudra toujours le sensibiliser sur le fait de se rapprocher d'un professionnel de santé avant toute utilisation.

Enfin, il faut toujours garder à l'esprit que le conseil de plantes ou d'huiles essentielles doit être réalisé individuellement en connaissance des traitements et pathologies dont souffrent le patient, d'où l'intérêt de proposer des entretiens pharmaceutiques en oncologie.

### **3. L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE EN ONCOLOGIE**

Depuis l'avenant 21 à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, paru au Journal officiel du 30 septembre 2020, il est possible de réaliser un nouvel accompagnement pharmaceutique pour les patients sous traitements anticancéreux oraux. Les traitements par voie orale sont en effet une avancée sur la qualité de vie du patient mais ils impliquent également un suivi rigoureux pour assurer l'observance et surveiller l'apparition des effets indésirables (160).

Pour améliorer la prise en charge des patients, le pharmacien possède un rôle bien défini par la convention. Le but de ces entretiens est de rendre le patient autonome, acteur de son traitement et de limiter les pertes de repères. Ils permettent de favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des traitements en l'aidant dans la gestion de ces derniers et en prévenant les effets indésirables (160).

La plus-value, pour le patient n'est pas négligeable quand on sait que la moyenne d'observance des traitements est seulement de 40 % dans les pathologies chroniques (161).

La SFPO a émis des recommandations sur la réalisation des entretiens pharmaceutiques à l'officine (162). Ils constituent un guide supplémentaire pour aider à la bonne réalisation des entretiens pharmaceutiques.

#### **3.1. LES ETAPES DE L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE**

L'accompagnement pharmaceutique se décompose en plusieurs étapes. Avant de débiter les entretiens, la première étape consiste en l'analyse de l'ensemble des traitements du patient. Ceci permet de détecter les interactions pouvant être délétères. Il peut être nécessaire de prendre contact avec le prescripteur, le pharmacien hospitalier ou l'équipe hospitalière pour obtenir les informations transmises au patient et ainsi assurer une continuité de prise en charge, mais aussi d'échanger sur les interactions détectées (163).

Une fois l'analyse effectuée, la deuxième étape consiste à réaliser un entretien initial avec le patient. Lors de cet entretien, le schéma thérapeutique, les modalités d'administration et la conduite à tenir en cas d'oubli de prise sont à aborder. L'approche est à adapter en fonction du patient, sans oublier qu'il doit être acteur de son traitement. Une participation active du patient à l'entretien sera plus profitable pour lui (163).

Lors de la troisième étape de cet accompagnement, un entretien thématique « vie quotidienne et gestion des effets indésirables » est effectué. La HAS recommande d'évoquer l'isolement ressentie du patient face au monde médical concernant la prise ambulatoire du médicament par rapport à un traitement administré au sein de l'hôpital. Elle recommande également d'évoquer le soutien psychologique que pourrait avoir le patient mais aussi les

conseils en cas de voyage. Par la suite les effets indésirables et difficultés du patient seront abordés (163).

Le dernier entretien, la quatrième étape, porte sur l'observance aux traitements. Au moyen du questionnaire GIRERD, il est possible d'apprécier l'observance du patient (163).

Ces quatre étapes sont à réaliser la première année pendant laquelle on accompagne le patient. L'accompagnement se poursuit les années suivantes avec un nouvel entretien thématique « vie quotidienne et effets indésirables » et un nouvel entretien « observance ». Cette démarche permet de refaire le point avec le patient sur l'évolution ou non de son ressenti face à son traitement (160).

Les accompagnements pharmaceutiques sont rémunérés. La première année, considérée comme l'année de référence, les 3 entretiens sont rémunérés à hauteur de 60 euros pour les traitements anticancéreux au long cours et à 80 euros pour les autres types de traitements. La rémunération pour les années suivantes est respectivement de 20 euros pour un entretien d'observance et de 30 euros pour 2 entretiens thématiques.

### **3.2. INTERET DE L'ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE**

En 2015, l'union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) a publié les résultats d'une enquête à destination des pharmaciens d'officine concernant la réalisation des entretiens pharmaceutiques pour les traitements de l'asthme et les antivitamines K (AVK) (164).

Les principales difficultés évoquées pour la réalisation de ces entretiens étaient le manque de temps – plus de 54 % pour les entretiens AVK et plus de 53 % pour les entretiens asthme – mais également le manque de rémunération – plus de 60 % pour les entretiens asthme – et la difficulté de recrutement – plus de 74 % pour les entretiens asthme (164).

Cependant, 96 % des pharmaciens ayant réalisé ces entretiens estiment que les entretiens améliorent la connaissance des patients sur leur traitement, plus de 89 % observent une amélioration des relations avec leurs patients et plus de 88 % ont trouvé que les entretiens pharmaceutiques permettaient d'améliorer le suivi et l'observance des patients (164).

Malgré les difficultés rencontrées, l'intérêt pour les patients est réel et différentes instances ont développé des outils à disposition des pharmaciens pour faciliter l'organisation de ces entretiens.

### **3.3. DOCUMENTS MIS A DISPOSITION**

L'assurance maladie met à disposition un guide interactif, validé par la HAS, qui permet de mener ces accompagnements pharmaceutiques. Dans le guide, des fiches à remplir sont disponibles afin d'avoir des supports prêts à l'emploi. Elles permettent un gain de temps considérable sur la préparation des entretiens (163). Pour le moment, seuls le vénétoclax et l'idarubicine apparaissent dans les fiches du guide.

La SFPO a créé des fiches et des vidéos de bon usage des médicaments, disponibles sur leur programme intitulé Oncolien (165).

L'INCa a développé des documents interactifs pour les professionnels de santé. Classés par molécule, ces documents contiennent les informations clés pour le suivi des patients. Ils peuvent donc être utilisés pour l'aide à l'exécution des entretiens pharmaceutiques (166).

L'Omédit a réalisé des fiches à destination des professionnels de santé et des fiches pour les patients. Elles ont été conçues de telle sorte qu'elles peuvent être imprimées en recto-verso, afin d'avoir un support condensé et clair (167).

Tous ces supports permettent d'organiser le plus simplement possible les accompagnements pharmaceutiques au sein des officines.

Cet accompagnement pharmaceutique concerne tous les traitements appartenant aux classes ATC L01 et L02 administrés par voie orale (160). Dans la LAM, les médicaments concernés sont la midostaurine (code ATC L01EX10), le vénétoclax (code ATC L0XX52) et l'idarubicine (code ATC L01DB06).

## **4. MEDICAMENTS DISPONIBLES EN VILLE**

Pour ces médicaments, les fiches « professionnels de santé » et « patient » réalisées par l'Omédit sont retrouvées dans les annexes.

### **4.1. MIDOSTAURINE (RYDAPT®)**

Le RYDAPT® a obtenu son AMM en septembre 2017 (168) et peut être délivré en officine de ville depuis décembre 2020 (169).

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT® en monothérapie. Il est également indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes présentant une mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes (33).

RYDAPT® est un traitement par voie orale et doit être pris deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, pendant un repas ou une collation. La dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour. Les capsules doivent être avalées entières avec un verre d'eau (33).

La midostaurine est administrée à J8 et J21 des cycles de chimiothérapies d'induction et de consolidation. Pour les patients en rémission complète, elle est ensuite administrée tous les jours en entretien jusqu'à la survenue d'une rechute. La durée maximale d'utilisation est de 12 cycles de 28 jours (33).

Pour les patients recevant une greffe de CSH, la midostaurine doit être interrompue 48 heures avant le début du protocole de conditionnement. Elle devra également être arrêtée si des toxicités non hématologiques de grades 3 ou 4 sont observées. L'intervalle QT est un paramètre important à surveiller et la dose de RYDAPT® peut être diminuée voire arrêtée si un allongement de l'espace QT est trop important. Dans la phase d'entretien, une neutropénie de grade 4 ou des toxicités de grade 1 ou 2 persistantes jugées intolérables par le patient, justifient une interruption du traitement (33).

L'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée. La surveillance par un ECG est recommandé si le RYDAPT® est administré avec des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT. Tout symptôme pulmonaire évocateur de pneumopathie interstitielle ou inflammatoire doit être surveillé pour déterminer la nécessité d'arrêter le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une neutropénie fébrile, des nausées, une dermatite exfoliatrice, des vomissements, des céphalées, des pétéchies, une pyrexie.

Le RYDAPT® est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie, aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Il s'agit d'un médicament onéreux. En effet le prix de la boîte de 56 capsules, conçue pour une durée d'un mois de traitement est de 6003,63 euros. La boîte de 112 capsules, conçue pour trois mois de traitement, coûte 11 874,38 euros. Il est remboursé à hauteur de 100% par la sécurité sociale.

Le stockage est une composante majeure de la gestion d'une pharmacie. Pour les médicaments coûteux, le pharmacien a souvent recours à un fonctionnement par flux tendu. Pour les renouvellements, la venue des patients est anticipée afin d'éviter toute rupture du traitement.

Il est important de proposer aux patients un document écrit. L'Omédit met à disposition une fiche sur la midostaurine qui peut être imprimée lors de la délivrance du médicament (annexe 3). Une fiche pour les professionnels de santé est également disponible (annexe 2).

## **4.2. VENETOCLAX (VENCLYXTO®)**

Le vénétoclax, dans le cadre du traitement pour la LAM, avait une ATU de cohorte d'extension depuis juillet 2019 et a obtenu son AMM en mai 2021. Il est indiqué en association avec l'azacitidine pour les LAM nouvellement diagnostiquées chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard (73).

L'initiation du vénétoclax se fait par une augmentation de dosage par palier. A J1, la dose est de 100 mg par jour puis à J2 de 200 mg pour aller jusqu'à 400 mg par jour à partir de J3. En cas d'administration concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4 ou de mauvaises tolérances, les doses doivent être diminuées. L'administration se fait en continu, par cure de 28 jours. L'azacitidine est administrée de J1 à J7 de chaque cycle. L'interruption du vénétoclax peut être envisagée en fonction des toxicités hématologiques observées (170).

Les comprimés doivent être avalés entiers au cours d'un repas et à heure fixe. Pendant la phase de titration, le comprimé doit être pris le matin afin de faciliter la surveillance des valeurs biologiques (170).

Le VENCLYXTO® est un médicament orphelin, à prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (171).

Il est disponible en ville et remboursé dans son indication en monothérapie ou en association avec le rituximab dans les LLC. Cependant, il n'est pas encore remboursable ni agréé aux collectivités dans son indication concernant le traitement des LAM. Les demandes effectuées par le laboratoire sont en cours d'études (170).

La HAS a émis un avis favorable à son remboursement uniquement en association avec l'azacitidine mais pas avec d'autres agents hypométhylants. Un avis économique a été rendu fin septembre 2021 (74). VENCLYXTO® devrait donc être – théoriquement – bientôt disponible en ville pour son indication dans le traitement des LAM.

L'Omédit a également mis à disposition une fiche pour le vénétoclax aussi bien pour les patients (annexe 5) que les professionnels de santé (annexe 4). Elles n'ont cependant pas encore été mises à jour dans l'indication de la prise en charge des LAM, puisque le prix est en négociation.

## **4.3. IDARUBICINE (ZAVEDOS®)**

Les gélules de ZAVEDOS® ont obtenu leur AMM en 1998 (172). L'idarubicine est indiquée dans les LAM non hyperleucocytaires, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans si une chimiothérapie par voie intraveineuse ou une hospitalisation prolongée sont contre-indiquées, ou si les risques liés à une aplasie prolongée sont estimés supérieurs aux bénéfices potentiels (84).



Deux schémas posologiques peuvent être envisagés en fonction de l'état hématologique du patient et des autres agents cytotoxiques associés :

- Un schéma hebdomadaire peut être mis en place à raison de 20 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines durant la phase d'induction et de consolidation. Pour les traitements de rattrapages, la dose peut être augmentée à 40 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines.
- Un schéma quotidien est possible à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours consécutifs en monochimiothérapie ou de 15 à 30 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours consécutifs en association avec d'autres cytostatiques.

Les gélules sont à avaler entières, directement à partir du flacon pour éviter les contacts avec la peau. Elles peuvent être prises au cours d'un repas léger (84).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des infections, des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopénies), une anorexie, des troubles cardiaques (troubles du rythme, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), anomalie de l'onde T à l'ECG, cardiomyopathie), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, mucites, stomatites, douleurs abdominales ou sensations de brûlures), une alopecie, une coloration des urines en rouge 1 à 2 jours après administration, de la fièvre, des céphalées, des manifestations thromboemboliques (84).

Un bilan cardiaque doit donc être effectué avant et pendant le traitement. Il est important de noter qu'une toxicité retardée peut être observée plusieurs mois après une cure par anthracycline et donc de prendre en compte les doses cumulées des précédentes cures (84).

L'idarubicine peut entraîner une hyperuricémie. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de calcium, de phosphates et la créatinine sont à surveiller régulièrement pendant le traitement pour prévenir un syndrome de lyse tumorale (84).

ZAVEDOS® est un médicament à prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en cancérologie, hématologie ou oncologie médicale et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (173) .

Un flacon contient une seule gélule d'idarubicine. Le médicament existe en dosage de 5 mg et 10 mg. Le prix par flacon est respectivement de 27,50 € et de 50,22 € (174,175).

Comme pour les précédents médicaments, on peut retrouver des fiches réalisées par l'Omédit pour les patients (annexe 7) et les professionnels de santé (annexe 6).

# CONCLUSION

La recherche dans les leucémies aiguës myéloïdes a rapidement évolué au cours des dernières années. L'ensemble des techniques d'analyses s'est perfectionné et permet de caractériser avec précision la maladie.

La chimiothérapie intensive reste le premier choix en terme de traitement. Cependant, les nouvelles avancées ont permis le développement de thérapies qui peuvent cibler les mutations délétères ou améliorer le confort du patient en formulant des médicaments par prise orale.

Bien que l'essentiel du traitement est réalisé à l'hôpital, la prise en charge n'exclut pas le pharmacien d'officine qui assure la continuité des soins, communique avec l'équipe soignante hospitalière et apporte les conseils adéquats au patient au quotidien. De par sa proximité et sa disponibilité, il représente le professionnel de santé le plus accessible pour les patients.

Les thérapies anti-cancéreuses seront de plus en plus disponibles en ville, renforçant l'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge générale des cancers.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Wertheim G, Bagg A. Normal Hematopoiesis. In: Pathobiology of Human Disease. *Elsevier*; **2014**. p. 1628–43.
2. Foucault A. Modification des CSM des niches hématopoïétiques par des pesticides combinés à faibles doses : impact sur l'agressivité et la chimio résistance des leucémies aiguës. <http://www.theses.fr>. **2017**.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood Journal*. **2017**;129(4).
4. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. **2015**;373(12).
5. Incidence et mortalité des cancers : quelles évolutions depuis 1990 ? [Internet]. [cited 2020 Oct]. Reference: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/incidence-et-mortalite-des-cancers-quelles-evolutions-depuis-1990>
6. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Institut de Veille Sanitaire. **2019**.
7. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Institut de Veille Sanitaire. **2013**.
8. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 - Hémopathies malignes. Institut National du Cancer. **2016**.
9. Risk Factors for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. American Cancer Society. **2018** [cited 2019 Jun]. Reference: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
10. Jin J, Yu M, Hu C, Ye L, Xie L, Jin J, et al. Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. Hayley S, editor. *PLoS ONE*. **2014**;9(10).
11. Costello R, Venton G, Colle J, Isanov V, Mercie C, Delassus L, et al. Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte. *EMC-Hématologie*. **2018**;13(4).
12. Université Médicale Virtuelle Francophone. Leucémies aiguës. **2009**.
13. OncoCentre. Référentiel de prise en charge des cancers en région Centre en Onco Hématologie. **2018**.
14. Hematocell FMA. Leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. Hématocell. [cited 2019 Jun]. Reference: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/28-leucemies-aigues-myeloides>
15. Leenhardt A-S. Les myélodysplasies et leur traitement : place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient. **2019**.
16. Labtest - Immunophénotypage [Internet]. [cited 2019 Jun]. Reference: <http://www.labtestsonline.fr/tests/immunoph-notypage.html?mode=print>

17. Hematocell FMA. Morphologie, Phénotype, Cytogénétique des LAM avec mutations géniques : autres LAM de la classification OMS [Internet]. Hématocell. [cited 2019 Jun]. Reference: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/67-5-morphologie-phenotype-cytogenetique-des-lam-avec-mutations-geniques-autres-lam-de-la-classification-oms>
18. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. **2011**;25(4).
19. Seiter K. FAB and WHO Classifications for Acute Myeloid Leukemia. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. **2015**;127(20).
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. **2016**;127(20).
21. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Büchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*. **2004**;89(9).
22. Sekeres MA. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood*. **2004**;103(11).
23. Bello C, Yu D, Komrokji RS, Zhu W, Wetzstein GA, List AF, et al. Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. *Cancer*. **2011**;117(7).
24. Cornet E. Méthode de suivi de la maladie résiduelle dans les hémopathies malignes. *41ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux de Toulouse*. **2012**;41).
25. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *Journal of Clinical Oncology*. **2017**;35(2).
26. HAS Institut National du Cancer. leucémies aiguës de l'adulte [Internet]. **2011**. Reference: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald\\_30\\_gm\\_leucemies\\_aigues\\_adulte\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf)
27. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. *British Journal of Haematology*. **1999**;107(1).
28. Mamez A-C, Raffoux E, Chevret S, Lemiale V, Boissel N, Canet E, et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Mamez A-C, Raffoux E, Chevret S, Lemiale V, Boissel N, Canet E, et al. Pre-treatment with oral . *Leukemia & Lymphoma*. **2016**;57(10).
29. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. **2019**;133(15).
30. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. **2015**;125(25).

31. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. **2009**;361(13).
32. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized Study of Intensified Anthracycline Doses for Induction and Recombinant Interleukin-2 for Maintenance in Patients With Acute Myeloid Leukemia Age 50 to 70 Years: Results of the ALFA-9801 Study. *Journal of Clinical Oncology*. **2010**;28(5).
33. RYDAPT 25 mg caps molle [Internet]. VIDAL. **2018 [cited 2019 Jun]**. Reference: <https://www.vidal.fr/Medicament/rydapt-184767.htm>
34. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*. **2017**;377(5).
35. Grade toxicité chimiothérapie - Atchoum Médecine [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://atchoum.org/2016/11/29/grade-toxicite-chimiotherapie/>
36. Bewersdorf JP, Shallis R, Stahl M, Zeidan AM. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: what are the options? *Therapeutic Advances in Hematology*. **2019**;10.
37. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. RYDAPT mg, capsule molle. **2018**.
38. LAM et mastocytoses systémiques : RYDAPT, désormais remboursable et disponible en ville [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.vidal.fr/actualites/26338-lam-et-mastocytoses-systemiques-rydapt-desormais-remboursable-et-disponible-en-ville.html>
39. ANSM : agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion [Internet]. **2018 [cited 2019 Jun]**. Reference: [https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60664059](https://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60664059)
40. Appelbaum FR, Bernstein ID. Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *Blood*. **2017**;130(22).
41. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. **2012**;379(9825).
42. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. **2014**;15(9).
43. Bertoli S, Récher C. Nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës myéloïdes. *Revue Francophone des Laboratoires*. **2015**;2015(471).
44. L.Karlin, T.Coman; Cahier des ECN HO 2ème édition. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cahier des ECN HO 2ème édition, editor. *Elsevier-Masson*; **2011**.
45. Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC - Hématologie*. **2010**;5(2).
46. Pigneux A, Béné MC, Salmi LR, Dumas PY, Delaunay J, Bonmati C, et al. Improved survival by adding lomustine to conventional chemotherapy for elderly patients with AML without unfavorable cytogenetics: Results of the LAM-SA 2007 FILO trial. *Journal of Clinical Oncology*. **2018**;36(32).

47. Hematocell FMA. Morphologie, Phénotype, Cytogénétique des LAM : myéloblastes / promyélocytes [Internet]. Hématocell. [cited 2019 Jun]. Reference: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/63-1-morphologie-phenotype-cytogenetique-des-lam-myeloblastes-promyelocytes>
48. VIDAL. VIDAL - VESANOID 10 mg caps molle - Pharmacodynamie [Internet]. Reference: <https://www.vidal.fr/Medicament/vesanoid-127088-pharmacodynamie.htm>
49. Jeanne M, Lallemand-Breitenbach V, Ferhi O, Koken M, Le Bras M, Duffort S, et al. PML/RARA Oxidation and Arsenic Binding Initiate the Antileukemia Response of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Cancer Cell*. **2010**;18(1).
50. Cortes J, Perl AE, Döhner H, Kantarjian H, Martinelli G, Kovacsovics T, et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. **2018**;19(7).
51. European Medicine Agency. Refusal of the marketing authorisation for Vanflyta (quizartinib).
52. ANSM. ATUN - VANFLYTA 20 mg, comprimé [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/vanflyta-20-mg-comprime>
53. VIDAL. XOSPATA 40 mg cp pellic [Internet]. [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.vidal.fr/medicaments/xospata-40-mg-cp-pellic-207160.html#indications>
54. Carte d'alerte patient XOSPATA.
55. Medinger M, Lengerke C, Passweg J. Novel prognostic and therapeutic mutations in acute myeloid leukemia. *Cancer Genomics and Proteomics*. **2016**;13(5).
56. Boissel N. Leucémies aiguës myéloblastiques à core binding factor (CBF) – Core binding factor acute myeloid leukemia. *Correspondances en Onco-hématologie*. 3.
57. Tabe Y, Tafuri A, Sekihara K, Yang H, Konopleva M. Inhibition of mTOR kinase as a therapeutic target for acute myeloid leukemia. Vol. 21, Expert Opinion on Therapeutic Targets. *Taylor & Francis*; **2017**. p. 705–14.
58. Saillard C, Hunault M. Myélodysplasies et leucémies aiguës. *Correspondances en Onco-Hématologie*. **2019**;XIV(Supplément au N° 1 février 2019).
59. Fathi AT, Wander SA, Blonquist TM, Brunner AM, Amrein PC, Supko J, et al. Phase I study of the aurora A kinase inhibitor alisertib with induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. **2017**;102(4).
60. Zeidner JF, Karp JE. Clinical activity of alvocidib (flavopiridol) in acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*. **2015**;39(12).
61. Brandwein JM. Targeting polo-like kinase 1 in acute myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*. **2015**;6(2).
62. INSERM. Epigénétique, un génome, plein de possibilité ! [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
63. ANSM. ATUN - IVOSIDENIB 250 mg, comprimé [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ivosidenib-250-mg-comprime>
64. Autorisation d'accès compassionnel - Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - Ivosidenib 250 mg, comprimés pelliculés. **2021**.

65. European Medicines Agency. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Tibsovo (ivosidénib).
66. AGILE: A Global, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ivosidenib + Azacitidine Versus Placebo + Azacitidine in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation. American society of hematology. *ASH*; **2021**.
67. ANSM. ATU/RTU - Zolinza 100 mg, gélule [Internet]. **[cited 2022 Feb]**. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/zolinza-100-mg-gelule>
68. ANSM. ATUN - BELEODAQ 500 mg, poudre pour solution pour perfusion [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/beleodaq-500-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion>
69. Fiche info - VYXEOS 44 mg/100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63280448#>
70. European Medicines Agency. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Qinprezo (vosaroxine).
71. Wei AH, Tiong IS. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. Vol. 130, Blood. **2017**. p. 2469–74.
72. ANSM : agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Avis favorable Vénétoclax. Groupe de travail Onco-Hématologie. **2019**.
73. ANSM. ATU/RTU - VENCLYXTO 10 mg, 50mg, 100 mg, comprimés pelliculés [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/venclyxto-10-mg-50mg-100-mg-comprimes-pellicules>
74. HAS. VENCLYXTO (vénetoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde) [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide)
75. Ruat M, Hoch L, Faure H, Rognan D. Structure du récepteur Smoothed. Vol. 29, Medecine/Sciences. *Éditions EDK, Groupe EDP Sciences*; **2013**. p. 855–60.
76. Daurismo | European Medicines Agency [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daurismo>
77. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit Daurismo (glasdegib).
78. Modification génétique des lymphocytes T avec des récepteurs... [Internet]. **[cited 2019 May]**. Reference: <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-hematologie/modification-genetique-lymphocytes-t-avec-recepteurs-chimeriques-antigene-strategie-innovante-traitement-hemopathies-malignes>
79. Ehninger G et al. Les CAR-T cells génériques. *Correspondances en Onco-Hématologie*. **2019**;14(3).
80. Stahl M, Goldberg AD. Immune Checkpoint Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Novel Combinations and Therapeutic Targets. Vol. 21, Current Oncology Reports. **2019**. p. 37.
81. Vey N, Bourhis JH, Boissel N, Bordessoule D, Prebet T, Charbonnier A, et al. Aphase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in complete remission. *Blood*. **2012**;120(22).
82. Institut national du cancer. Chute des cheveux - Prendre soin de ses cheveux [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Image-corporelle/Prendre-soin-de-ses-cheveux/>

83. Résumé des caractéristiques du produit - CERUBIDINE 20 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66863107&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
84. Résumé des caractéristiques du produit - ZAVEDOS 5 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67651178&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
85. Résumé des caractéristiques du produit - NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69578113&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
86. Résumé des caractéristiques du produit - ARACYTINE 1 g, poudre pour solution pour perfusion (I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60375001&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
87. CPMH. Résumé des caractéristiques du produit - VIDAZA 25 mg/ml poudre pour suspension injectable.
88. Assurance Maladie. Prise en charge des perruques et accessoires capillaires [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-perruques>
89. Institut national du cancer. Dictionnaire des termes du cancer [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/>
90. Omédit. Fiche d'aide à la prise en charge des diarrhées. **2018**.
91. Institut national du cancer. Fatigue et cancers [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/>
92. Omédit. Fiche d'aide à la prise en charge des mucites. **2018**.
93. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Vol. Version 5. **2017**.
94. Omédit. Fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements.
95. Institut national du cancer. Soyez attentif à votre état nutritionnel - Qualité de vie [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nutrition>
96. Laboratoire Roche. Alimentation et cancer : conseils et recettes [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/cancer-bien-salimenter-conseils-recettes.html>
97. Omédit. Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main pied. **2018**.
98. AFSOS. Prise en charge du syndrome main-pied induit par sunitinib et sorafenib [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites\\_des\\_therapies\\_ciblees.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf)



99. OncoCentre. Annuaire des soins de support au CHRU de Tours [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://oncocentre.org/prises-en-charge-specifiques/soins-de-support-2/les-soins-de-support/?cat=37&cat2&cat3&submit=OK>
100. ANSM. Liste A Des Plantes Médicinales Utilisées Traditionnellement. Pharmacopée Française. **2021**.
101. ANSM. Liste B Des Plantes Médicinales Utilisées Traditionnellement En L'Etat Ou Sous Forme De Préparation Dont Les Effets Indésirables Potentiels Sont Supérieurs Au Bénéfice Thérapeutique Attendu. Pharmacopée Française. **2021**.
102. Medicines Agency E. Herbal medicinal products | European Medicines Agency [Internet]. **[cited 2021 Nov]**. Reference: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>
103. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Integrative Medicine: Search About Herbs [Internet]. **[cited 2021 Nov]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
104. AFSOS. Question phytothérapie : Répondre aux patients atteints de cancer. **2019**.
105. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
106. Correard F, Blanc-Légier F, Deldicque A, Koessler N, Madelaine I, Petit-Jean E, et al. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer.
107. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Passionflower [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/passionflower>
108. VIDAL. Passiflore - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>
109. Medicines Agency E. Community herbal monograph on Passiflora incarnata L. **2006**.
110. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. **2001**;26(5).
111. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Valerian [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/valerian>
112. VIDAL. Valériane - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/valeriane-valeriana-officinalis.html>
113. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., aetheroleum. **2005**.
114. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Hawthorn [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/hawthorn>
115. VIDAL. Aubépine - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html>
116. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on Crataegus spp., folium cum flore.
117. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Rhodiola [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/rhodiola>
118. European Medicines Agency. Community herbal monograph on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix. **2011**.

119. VIDAL. Gentiane jaune - Phytothérapie [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gentiane-jaune-gentiana-lutea.html>
120. Medicines Agency E. European union herbal monograph on *Gentiana lutea* L., radix. **2018**.
121. Organization WH. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. *World Health Organization*. **2009**;4.
122. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Fenugreek [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/fenugreek>
123. VIDAL. Fenugrec - Phytothérapie [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenugrec-trigonella-foenum-graecum.html>
124. Medecine Agency E. Community herbal monograph on *Trigonella foenumgraecum* L., semen. **2010**.
125. Memorial Sloan Kettering Cancer Cente. Ginseng (American) [Internet]. [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginseng-american>
126. Lambert V. Étude critique de la phytothérapie dans les soins de support en oncologie. **2020**.
127. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Guarana [Internet]. [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/guarana>
128. Medicines Agency E. Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, semen. **2011**.
129. Memorial Sloan Kettering Cancer Cente. Chamomile [Internet]. [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/chamomile-german>
130. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sciences*. **2009**;85(19–20).
131. Curra M, Martins MAT, Lauxen IS, Pellicoli ACA, Sant’Ana Filho M, Pavesi VCS, et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. **2013**;71(2).
132. EMA. European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. European Medicines Agency. **2015**.
133. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Aloe Vera [Internet]. [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/aloe-vera>
134. VIDAL. Aloès (Aloe vera) - Phytothérapie [Internet]. [cited 2022 Jan]. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aloes-barbadensis-vera-capensis.html>
135. ANSES. Avis de l’Anses relatif à la sécurité des feuilles fraîches d’Aloe vera destinées à la consommation humaine [Internet]. **2018** [cited 2021 Nov]. Reference: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-à-la-sécurité-des-feuilles-fraîches-daloe-vera-destinées-à-la>
136. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. **2006**.
137. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ginger [Internet]. [cited 2021 Dec]. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/ginger#references-64>

138. VIDAL. Gingembre - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>
139. Sugawara E, Nikaido H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2014**;58(12).
140. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Echinacea [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/echinacea>
141. VIDAL. Échinacées - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/echinacees-echinacea-angustifolia.html>
142. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. **2006**.
143. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. St. John's Wort [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/st-john-wort>
144. VIDAL. Millepertuis - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>
145. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L. **2008**.
146. Ministère de l'économie des finances et de la relance. Les huiles essentielles [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
147. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Lavender [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/lavender>
148. European Medicine Agency. Herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum. **2010**.
149. Roux D. Les huiles essentielles au quotidien. **2015**.
150. Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Inferrera G, D'Arena G, Di Pietro M, et al. Clinical Pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for the Treatment of Anxiety. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2018**;2018.
151. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Lemongrass [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/lemongrass>
152. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Tea Tree Oil [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/tea-tree-oil>
153. Medicines Agency E. Herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* aetheroleum.
154. World Health Organisation. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2: *Radix Urticae* [Internet]. **2016 [cited 2021 Dec]**. Reference: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
155. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Peppermint [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/peppermint>
156. VIDAL. Menthe poivrée - Phytothérapie [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>

157. Medicines Agency E. Herbal monograph on *Menthae piperitae aetheroleum*. **2007**.
158. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Anticancéreux et phytothérapie [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: [https://www.iuct-oncopole.fr/rechercher?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.iuct-oncopole.fr%3A443%2Ffrechercher%3Fp\\_auth%3DJPvJe0RB%26p\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D1%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_state\\_rcv%3D1&\\_101\\_assetEntryId=2081036&\\_101\\_type=document&redirect=https%3A%2F%2Fwww.iuct-oncopole.fr%3A443%2Ffrechercher%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dmaximized%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_3\\_keywords%3Dphytoth%25C3%25A9rapie%26\\_3\\_groupId%3D20049%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch](https://www.iuct-oncopole.fr/rechercher?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.iuct-oncopole.fr%3A443%2Ffrechercher%3Fp_auth%3DJPvJe0RB%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=2081036&_101_type=document&redirect=https%3A%2F%2Fwww.iuct-oncopole.fr%3A443%2Ffrechercher%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_keywords%3Dphytoth%25C3%25A9rapie%26_3_groupId%3D20049%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch)
159. Institut de Cancérologie Paris Nord Elsan. La phytothérapie en soin de support [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.elsan.care/fr/institut-cancerologie-paris-nord/la-phytotherapie-en-soin-de-support>
160. Assurance maladie. Avenants à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
161. Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher : étude IMS Health CRIP [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://crip-pharma.fr/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
162. Chevrier R, Guidoni C, Koessler N, Petit Jean E, Pourroy B, Rioufol C, et al. Recommandations SFPO sur la réalisation d'entretiens pharmaceutiques à l'officine. **2021**.
163. Assurance Maladie. Guide interactif de l'accompagnement pharmaceutique.
164. USPO. Enquête USPO Entretiens pharmaceutiques AVK et Asthme. **2015**.
165. SFPO. Oncolien, fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://oncolien.sfpo.com/>
166. INCa. Prévention, suivi et gestion des effets indésirables - Médicaments par DCI [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>
167. Omédit Normandie. Fiches médicaments chimiothérapies orales [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/cancerologie/fiches-medicaments-chimiotherapies-orales/fiches-medicaments-chimiotherapies-orales,4327,5677.html>
168. ANSM. MIDOSTAURINE 25 mg, capsule molle [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/midostaurine-25-mg-capsule-molle>
169. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0293 du 04/12/2020 [Internet]. **[cited 2021 Dec]**. Reference: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=dQZ1SfRwlknYxBD7sU1KTOzfY6R1ltb1GqNb7as9jPM=>
170. VENCLYXTO 10 mg cp pellic - VIDAL [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://www.vidal.fr/medicaments/venclyxto-10-mg-cp-pellic-176652.html#pharmacocinetique>
171. Meddispar - VENCLYXTO [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/VENCLYXTO-100-B-14/\(type\)/letter/\(value\)/V/\(cip\)/3400930077900#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/VENCLYXTO-100-B-14/(type)/letter/(value)/V/(cip)/3400930077900#nav-buttons)

172. Archives ANSM Zavedos 10 mg, gélule [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: [https://archiveansm.integra.fr/searchengine/detail/\(cis\)/69164614](https://archiveansm.integra.fr/searchengine/detail/(cis)/69164614)
173. Meddispar - ZAVEDOS [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZAVEDOS-10-FL-1/\(type\)/letter/\(value\)/Z/\(cip\)/3400936575165#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZAVEDOS-10-FL-1/(type)/letter/(value)/Z/(cip)/3400936575165#nav-buttons)
174. Fiche info - ZAVEDOS 5 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67651178>
175. Fiche info - ZAVEDOS 10 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. **[cited 2022 Jan]**. Reference: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69164614>

# ANNEXES

## Annexe 1 : Essais cliniques en cours au CHU de Tours

Protocole	Titre
<b>BIG</b>	Essai de phase 3 visant à améliorer la survie globale des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans en comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction, la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation et le mycophénolate mofetil à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés en première rémission.
<b>MIF-AML</b>	MIF : une nouvelle cible pour éradiquer les clones pré leucémique dans les LAM.
<b>HOVON 150</b>	Etude de phase 3, multicentrique, double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, impliquant ivosidenib ou enasidenib en association aux thérapies d'induction et de consolidation, suivi de la thérapie d'entretien, chez les patients nouvellement diagnostiqués d'AML ou de SMD à excès de blaste 2, avec mutation ID1 ou IDH2, éligibles à une chimiothérapie intensive.
<b>HOVON 156</b>	Étude de phase 3, multicentrique, ouverte, randomisée, comparant le gilteritinib à la midostaurin en association avec un traitement d'induction et de consolidation suivie d'un traitement d'entretien d'un an chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou de syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes 2 (SMD-EB2) avec mutations de FLT3 éligibles pour une chimiothérapie intensive.
<b>M19-708</b>	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, à 2 bras, comparant le vénétoclax et l'azacitidine aux meilleurs soins de support dans le traitement d'entretien de la leucémie myéloïde aiguë en première rémission après une chimiothérapie conventionnelle.
<b>CP-MGD006-01 (Flotetuzumab) Phase 1</b>	Étude de phase 1/2, de première administration chez l'homme, du MGD006, un anticorps bispécifique à double affinité (DART) anti-CD123 x CD3, à dose croissante chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë en rechute ou réfractaire ou un syndrome myélodysplasique à risque intermédiaire-2 ou élevé.
<b>AML1001 (Phase 1)</b>	Étude de phase I, de première administration chez l'Homme, portant sur l'escalade de dose du JNJ-74856665 (inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase [DHODH]), par voie orale, seul ou en association chez des patients présentant une LAM ou SMD.
<b>ALE1001 (Phase 1)</b>	Etude de phase 1, première administration chez l'Homme, d'un inhibiteur de Menin-KMT2A (MLL1) JNJ-75276617, par voie orale, chez les patients atteints de LAM.

## Annexe 2 : Fiche RYDAPT® pour les professionnels de santé par l'Omédit



### Présentation et caractéristiques

La **Midostaurine** est un inhibiteur de plusieurs isoformes de la protéine kinase de type C (PKC), de la tyrosine kinase du VEGFR (récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et des protéines kinases de classe III FLT3 ("fms-like tyrosine kinase-3") et KIT qui sont impliquées dans l'hématopoïèse et jouent un rôle essentiel dans certaines maladies de l'hématopoïèse.

**Présentation** : capsules molles dosées à 25 mg, boîte de 56 ou 112 capsules

#### Caractéristiques :

- A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité, à température ambiante. Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
- Le médicament est disponible uniquement dans les **pharmacies hospitalières** et est **rétrocédable**.

### Indications

Rydapt est indiqué :

- dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt en monothérapie;
- dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie.

### Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:

**50 mg en deux fois par jour**

Prise au cours d'un repas  
12 h d'intervalle entre les deux prises  
Avec un verre d'eau

- Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance.
- Pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal.

### Grossesse, allaitement

La Midostaurine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Une **méthode efficace de contraception** doit être utilisée par les patients et leurs partenaires pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Midostaurine et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement.



## Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
<b>Hématologiques :</b> Anémie Neutropénie Thrombopénie	Surveillance hématologique à réaliser avec hémogramme complet. Adaptation du traitement (réduction de la posologie voire arrêt) en fonction des résultats.
<b>Affections gastro-intestinales :</b> Diarrhées Constipation Nausées Vomissements	<b>Diarrhées :</b> Éviter certains aliments : café, boissons glacées, lait, céréales, pain complet, fruits et légumes crus, alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier : féculents, carottes, bananes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. En cas de fièvre associée ou si $\geq 3$ selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. <b>Constipation :</b> bonne hydratation et une activité physique régulière. Fibres et traitement symptomatique laxatif sous avis médical <b>Nausées, vomissements :</b> Boire entre les repas. Éviter : aliments frits, gras épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique standard éventuel
<b>Troubles généraux :</b> Fatigue Œdème périphérique	<b>Fatigue :</b> Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercice physique modéré. Prudence en cas de conduite de véhicule <b>Œdème périphérique :</b> Elever les pieds en position assise. Éviter les vêtements serrés. Diurétique si prise de poids rapide
<b>Troubles du métabolisme :</b> Hypokaliémie Hyponatrémie Déshydratation	Réaliser un ionogramme sanguin Garder une bonne hygiène de vie Boire régulièrement Varier l'apport alimentaire
Dyspnée Toux Fièvre	Examen approfondi pour rechercher une éventuelle pneumopathie interstitielle diffuse. Si une affection pulmonaire interstitielle est diagnostiquée, la midostaurine doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié.
Hyperthyroïdie	Contrôle de la fonction thyroïdienne

## Interactions médicamenteuses

Les **inducteurs puissants du CYP3A4** peuvent réduire l'exposition de la Midostaurine :

- Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne
- Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine
- Alcool (prise chronique), Tabac, Millepertuis (*Hypericum perforatum*) Corticoïdes fortes doses

Les **inhibiteurs du CYP3A4** peuvent engendrer une **toxicité accrue** :


- Pamplémousse (jus et pulpe)
- Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Quinidine
- Antifongiques azolés, Antiviraux inhibiteurs de protéases, Macrolides


La Midostaurine est un inhibiteur de la P-gp. Son administration concomitante avec des **substrats de la P-gp** doit être réalisée avec prudence.


Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.


La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.


## Conseils à donner aux patients


 Les capsules molles de Midostaurine doivent être **avalées entières** (ni écrasées, ni mâchées), avec un verre d'eau, **au cours d'un repas** à environ 12 heures d'intervalles. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire **à heure fixe**.


 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre une nouvelle dose. Le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante au moment habituel.

 Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

 À conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine. Ne pas laisser à la portée des enfants.

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- Fièvre, toux dyspnée
- palpitations.

En raison de son métabolisme, ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes (ex : millepertuis). Le patient doit préciser à son médecin, la liste de ces médicaments avec ou sans ordonnance.

Pour une information complète, se reporter au RCP



## **Annexe 3 : Fiche RYDAPT® pour les patients par l'Omédit**

### Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.  
Il faut par exemple **éviter la prise de millepertuis** sous toutes ses formes (gélule, tisane, goutte...)

N'oubliez pas de **donner la liste complète des médicaments**, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin.  
Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.



**Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.**



### Contacts



### Fiche conseils patient

## Midostaurine RYDAPT®

### À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement de la leucémie.

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou un médecin compétent en cancérologie.

Il est uniquement disponible dans les **pharmacies hospitalières** et est **retrocédable**.

Les capsules sont dosées à 25mg et disponibles par boîtes de 56 ou 112 capsules.

Version d'avril 2018  
Validée par experts régionaux

**omedit**  
Normandie ●●

## Posologie Conseils de prise

### Plan de prise



La posologie usuelle de la Midostaurine est de **50 mg deux fois par jour** à environ **12 heures d'intervalle, au cours d'un repas** avec un **grand verre d'eau, à heure fixe**.



Conservez hors de portée des enfants.

A conserver à température ambiante (inférieure à 25°C), à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.



Consultez immédiatement votre médecin en cas de :

- Difficulté à respirer, toux anormale, essoufflement
- Signes infectieux (fièvre, toux, frissons)
- Palpitations
- Aphtes et diarrhées associés

## Midostaurine

### Quelques conseils



Les capsules molles de Midostaurine doivent être avalées entières (ni écrasées, ni mâchées), avec un verre d'eau, **au cours du repas** à environ 12h d'intervalle. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire à **heure fixe**.



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



Ne pas jeter les emballages ni les gélules dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



**Ne laissez pas votre traitement à la portée des enfants.**



**N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration** sans avis du médecin prescripteur.



**Si vous avez oublié de prendre votre comprimé**, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.



La Midostaurine est déconseillée **pendant la grossesse ou l'allaitement**. Une **méthode efficace de contraception** doit être instaurée pendant toute la durée du traitement et être poursuivie pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement.

## Principaux effets indésirables

	Diarrhées	<b>A éviter :</b> café, boissons glacées, lait, fruits, légumes crus, céréales, pain complet, alcool. <b>A privilégier :</b> féculents, carottes, bananes Boire au moins 2 L par jour
	Nausées vomissements	<b>A éviter :</b> aliments frits, gras ou épicés En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1 à 2 h avant de manger <b>Conseil :</b> Manger lentement, faire plusieurs petits repas légers et boire entre les repas
	Constipation	Privilégier une bonne hydratation et une activité physique régulière.
	Modification du bilan sanguin	Bilan sanguin à effectuer régulièrement (résultats à communiquer à votre médecin). Si signes infectieux (fièvre, toux) ou saignements inhabituels, prévenir le médecin.
	Fatigue	Repos fréquent. Garder une bonne hygiène de vie, pratiquer un exercice physique modéré (marche).
	Gonflement des bras et des jambes	Elever les pieds en position assise. Eviter les vêtements serrés Surveiller régulièrement le poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contacter le médecin
	Fièvre, toux Difficulté à respirer	Limites les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Se laver souvent les mains

Si ces effets indésirables persistent, **prévenez votre médecin**.  
Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien

## Annexe 4 : Fiche VENCLYXTO® pour les professionnels de santé par l'Omédit

# Vénétoclax VENCLYXTO®

Fiche Professionnels de santé  
V2, juin 2021

### Mécanisme d'action et indications AMM <sup>1</sup>

- Antinéoplasique **inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2** (*B-cell lymphoma 2*)
- Indications : traitement des patients adultes atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** :
  - *en monothérapie* : en présence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ou en l'absence de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B
  - *en association* : au rituximab, pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.

### Présentation et caractéristiques <sup>1</sup>

- Comprimés pelliculés, portant la mention « V » gravée sur une face et le chiffre du dosage sur l'autre face ; existence de 3 dosages :
  - **10 mg** : boîte de 14 cp ronds, biconvexes, de couleur jaune clair
  - **50 mg** : boîte de 7 cp ovales, biconvexes, de couleur beige
  - **100 mg** : boîte de 7 cp, 14 cp ou 112 cp ovales, biconvexes, de couleur jaune clair
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

### Prescription et dispensation <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacie de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

Initiation selon un schéma de titration de dose sur 5 semaines pour diminuer progressivement la masse tumorale et le risque de **syndrome de lyse tumorale (SLT)**. Dose initiale : 20 mg une fois par jour pendant 7 jours puis augmentation progressive de la dose quotidienne par palier de 7 jours → dose quotidienne de 50 mg ; puis 100 mg ; puis 200 mg ; puis atteinte de la dose quotidienne de 400 mg. En monothérapie, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. En association au rituximab, le traitement est administré pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab ; le rituximab est instauré à la fin du schéma de titration de dose (5 semaines révolues).

**Adaptations posologiques** à effectuer en cas de SLT, selon le type et le grade de toxicité manifestée et en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A (voir 4.2 RCP)

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique ; surveillance du risque de SLT.
- IR **sévère** : dose non déterminée, administration selon balance bénéfice-risque ; surveillance étroite (risque accru de SLT).
- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique ; surveillance étroite de tout signe de toxicité lors de la phase de titration.
- IH **sévère** : réduction de dose d'au moins 50% ; surveillance étroite de tout signe de toxicité.

**Modalités de prise** : 1 prise/jour  
à heure fixe, de préférence le matin, pendant un repas

- **En cas d'oubli** : prendre la dose manquée sauf si l'heure habituelle de la prochaine prise survient dans moins de 8h (risque de surdosage) ; dans ce cas, ne pas prendre la dose manquée et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

### Surveillances spécifiques <sup>1</sup>

◆ NFS	◆ Surveillance pendant toute la durée du traitement. Surveillance de tout signe/symptôme d'infection.
◆ Ionogramme sanguin	◆ Evaluation à chaque augmentation de dose pendant la phase de titration de dose ( <i>kaliémie, calcémie, phosphatémie, uricémie, créatininémie</i> )
◆ SLT	◆ Survenue possible dès 6 à 8 heures suivant la 1 <sup>ère</sup> dose de vénétoclax et lors de chaque augmentation de dose → prise en charge urgente. Surveillances <u>clinique</u> (fièvre, frissons, nausées/vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur ou distension abdominale) et <u>biochimique</u> .
◆ Contraception	◆ <u>Femme</u> : contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Utilisation déconseillée pendant la grossesse. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.

Fiche Professionnels de santé – Vénétoclax – V2 – Juin 2021  
©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

BRETAGNE  
NORMANDIE  
PAYS DE LA LOIRE

1/2



## PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES <sup>1,3</sup>

Voie métabolique principale : CYP3A4

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A</b> <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés...</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pendant la phase de titration : association contre-indiquée car <math>\nearrow</math> de la C<sup>*</sup> plasmatique du vénétoclax avec risque accru de SLT.</li> <li>- Après la phase de titration : réduire la dose de vénétoclax de 75%.</li> <li>- Après arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, la dose de vénétoclax administrée avant l'instauration de l'inhibiteur doit être reprise 2 à 3 jours après.</li> </ul>
	<b>Millepertuis</b>	$\searrow$ C <sup>*</sup> plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
Association déconseillée	<b>Inhibiteurs modérés du CYP3A</b> <i>Ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil...</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> C<sup>*</sup> plasmatique du vénétoclax (surdosage) : réduire la dose de vénétoclax de 50%.</li> <li>- Après arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, la dose de vénétoclax administrée avant l'instauration de l'inhibiteur doit être reprise 2 à 3 jours après.</li> </ul>
	<b>Inducteurs du CYP3A</b> <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, bosentan</i>	$\searrow$ C <sup>*</sup> plasmatique du vénétoclax (inefficacité)
	<b>Pamplemousse</b>	$\nearrow$ C <sup>*</sup> plasmatique du vénétoclax (surdosage)
Précaution d'emploi	<b>Colestyramine</b>	$\searrow$ de l'absorption du vénétoclax (inefficacité) ; administration du vénétoclax au minimum 4 à 6 heures après le chélateur.
	<b>Amiodarone</b>	$\nearrow$ des effets indésirables du vénétoclax par $\searrow$ de son métabolisme hépatique. Surveillances clinique et biologique (dont hématologique) régulières et adaptation de la posologie du vénétoclax.
A prendre en compte	<b>Statines</b>	$\nearrow$ C <sup>*</sup> statines ; surveillance étroite de la toxicité liée aux statines
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) <sup>1,4</sup>

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Hématologique</b>	
Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie	Avis spécialiste pour suspension si neutropénie <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( $PNN < 1 \text{ G/L}$ ) avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques <u>grade 4</u> , lymphopénie exceptée ( $GB < 1 \text{ G/L}$ , $Hb < 6,5 \text{ g/dL}$ , $\text{Plaquettes} < 25 \text{ G/L}$ ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( $\geq 6$ vomissements/j, <u>nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation</u> ; voir § 4.2 du RCP).
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique $\pm$ anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( <u>constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</u> ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité $\pm$ anti-infectieux selon étiologie <sup>4</sup> . Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( <u>augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel</u> ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie. Avis spécialiste pour suspension du traitement si <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( <u>fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</u> ; voir § 4.2 du RCP)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
SLT	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Conduite d'une prophylaxie appropriée, incluant hydratation et agents hypouricémiants. En cas de modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, prendre contact avec le spécialiste pour suspension/adaptation posologique du traitement (voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : infections (voies respiratoires supérieures, urinaires) ; liste non exhaustive (voir RCP).



**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/06/21) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)



## Annexe 5 : Fiche VENCLYXTO® pour les patients par l'Omédit

# Vénétoclax VENCLYXTO®

Fiche Patient  
V2, juin 2021



### QU'EST-CE QUE VENCLYXTO® VÉNÉTOCLAX ?

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de leucémies lymphoïdes chroniques
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en hématologie
- Disponible en pharmacie de ville sur présentation de votre ordonnance



- Comprimés pelliculés, dosés à 10 mg, 50 mg ou 100 mg :
  - 10 mg : rond, biconvexe, couleur jaune clair, mention « V » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre
  - 50 mg : ovale, biconvexe, couleur beige, mention « V » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre
  - 100 mg : ovale, biconvexe, couleur jaune clair, mention « V » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre



- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne sortez pas les comprimés des boîtes pour les mettre dans un pilulier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne jetez pas les boîtes entamées, merci de les rapporter à votre pharmacien.

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

  
A remplir avec l'aide d'un  
professionnel de santé\*\*

Renseigné avec

Selon l'ordonnance du

...../...../.....

Dose par jour ..... mg = ..... comprimé(s)

Quand ? .....h..... **UNE prise par jour le matin au cours d'un repas**  
avec un grand verre d'eau

Comment ?



Avalez le(s) comprimé(s) entier(s), avec de l'eau, l'un à la suite de l'autre, chaque jour au même moment de la journée.  
Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.

Vous pouvez vous aider du **carnet de suivi\*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.

N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.

\*\* Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?



• **En cas d'oubli**, prenez la dose manquée sauf si l'heure habituelle de la prochaine prise survient dans moins de 8h (risque de surdosage) ; dans ce cas, ne prenez pas la dose manquée et ne doublez pas la prise suivante. Poursuivez le traitement à l'heure et à la dose habituelles. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*.

• **En cas de vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose et ne doublez pas la prise suivante. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*.

### INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments et plantes, dont **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Des interactions peuvent influencer sur l'efficacité de votre traitement ou la survenue d'effets indésirables.



- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement **et jusqu'à 30 jours après la dernière prise**.
- Interrompre l'allaitement pendant toute la durée du traitement.

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement par vénétoclax.






Votre médecin peut vous informer sur la possibilité de conservation du sperme avant l'initiation du traitement.

\*Carnet de suivi disponible sur les sites [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)



## QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC VENCLYXTO® VÉNÉTOCLAX ?

Comme tous les médicaments, vénétoclax peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
 Nausées, vomissements	Mangez lentement et fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.
 Constipation	Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation riche en fibres ( <i>légumes verts, fruits et fruits secs</i> ). Pratiquez une activité physique régulière.
 Diarrhée	Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres ( <i>féculeux, carotte, banane...</i> ). Evitez certains aliments qui peuvent augmenter le transit intestinal ( <i>café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices...</i> ). Buvez plutôt entre les repas. Surveillez régulièrement votre poids.
 Syndrome de lyse tumorale (SLT)	Ce syndrome peut survenir du fait de la dégradation rapide des cellules cancéreuses, ce qui entraîne la perturbation de certains paramètres biochimiques sanguins ( <i>potassium, calcium, phosphate, acide urique, créatinine</i> ) lors de la phase d'initiation du traitement (durant les 5 premières semaines). Il se manifeste sous la forme de fièvre/frissons, nausées/vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, arythmie cardiaque, urines foncées/troubles, fatigue inhabituelle, douleurs musculaires ou articulaires, douleur abdominale). Afin de réduire ce risque, buvez suffisamment d'eau : 1,5 à 2L d'eau par jour, en commençant 2 jours avant la première dose et 2 jours avant chaque augmentation de dose. Si vous présentez un taux d'acide urique élevé ou un risque de SLT, des agents hypouricémiants vous sont prescrits et doivent être administrés 2 à 3 jours avant le début du traitement. Leur administration peut être poursuivie pendant les 5 premières semaines.
 Fatigue	Privilégiez une alimentation saine et pensez à bien vous hydrater. Respectez des temps de repos dans la journée en conservant une activité même modérée. Soyez prudent pour la conduite automobile.

Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également poser une question auprès de votre [centre régional de pharmacovigilance](#) ou déclarer tout effet indésirable sur le site : [signalement-sante-gouv.fr](http://signalement-sante-gouv.fr)



Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

### QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses
- Informez votre médecin dès les premiers signes persistants
- Respectez les mesures de prévention

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons...)
- Confusion mentale
- Difficulté à respirer
- Convulsions
- Battements de cœur irréguliers
- Urines foncées ou troubles
- Fatigue inhabituelle
- Douleurs musculaires ou articulations sensibles
- Douleur abdominale
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Contacts utiles :

---



---

Remarques :

---



---



---



## Annexe 6 : Fiche ZAVEDOS® pour les professionnels de santé par l'Omédit

### Idarubicine ZAVEDOS®

Fiche Professionnels de santé  
V2, février 2021



#### MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM<sup>1</sup>

- Cytotoxique de la famille des anthracyclines ; effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques
- **Indication** : traitement de la **leucémie aiguë myéloblastique**, non hyperleucocytaire, LAM3 exceptée, chez le sujet de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :
  - en cas de chimiothérapie IV et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées
  - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels



#### PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES<sup>1,2</sup>

- Gélule, en flacon unitaire ; existence de 3 dosages :
  - gélule orange dosée à **5 mg**
  - gélule blanche et orangée dosée à **10 mg**
  - gélule blanche dosée à **25 mg**
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

#### PRESCRIPTION ET DISPENSATION<sup>3</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie, cancérologie et oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



#### POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE<sup>1</sup>

##### Deux schémas posologiques possibles :

- Schéma **HEBDOMADAIRE** : 1. **Traitements d'induction et de consolidation** : dose recommandée de 20 mg/m<sup>2</sup> **par semaine**, pendant 4 semaines. 2. **Traitement de rattrapage** chez les patients non répondeurs : la dose peut être augmentée à 40 mg/m<sup>2</sup> **par semaine**, pendant 4 semaines.
- Schéma **QUOTIDIEN** : dose recommandée de 30 mg/m<sup>2</sup>/jour, **pendant 3 jours consécutifs**, en monothérapie ou entre 15 et 30 mg/m<sup>2</sup>/jour, **pendant 3 jours consécutifs**, en association à d'autres cytostatiques.



IH ou IR  
légère

Suspendre le  
traitement si  
bilirubinémie ou  
créatininémie  
> 2 mg/dL

IH ou IR  
modérée  
et sévère

Non  
recommandé

##### 1 prise/jour à heure fixe, au cours d'un repas léger

Gélules à avaler en entier, sans les ouvrir, mâcher ou mordre

- **En cas d'oubli** : le noter dans le carnet de suivi<sup>5</sup>.
- **si schéma hebdomadaire**, prendre la prise dès que possible et respecter un intervalle de 7 jours avec la prise suivante.
- **si schéma quotidien**, prendre la prise dès que possible et respecter un intervalle de 24 heures entre les prises.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de dose supplémentaire ; poursuivre le traitement habituellement. Le noter dans le carnet de suivi<sup>5</sup>.

#### SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES<sup>1</sup>

◆ NFS	➡ Avant et pendant chaque cycle de traitement. Augmentation du risque thrombotique et hémorragique si co-administration d'AVK : contrôler l'INR.
◆ Fonctions rénale (créatininémie) et hépatique (bilirubinémie)	➡ Surveillance régulière. Suspendre le traitement si bilirubinémie ou créatininémie > 2 mg/dL (voir § 4.4 du RCP).
◆ Fonction cardiaque (FEVG)	➡ Surveillance étroite du risque de cardiotoxicité immédiate (tachycardies sinusale ou ventriculaire, extrasystole ventriculaire, anomalies de l'ECG) ou retardée associée aux anthracyclines (voir § 4.4 du RCP). Déterminations répétées de la FEVG, en particulier lors de l'administration de doses cumulatives élevées et si FDR.
◆ Syndrome de lyse tumorale	➡ Bilan régulier d'uricémie, kaliémie, calcémie, phosphatémie et créatininémie.
◆ Contraception	➡ Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement, et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement pour les hommes.
◆ Grossesse/Allaitement	➡ Ne pas utiliser pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement.



## PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES <sup>1,4</sup>

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Ne pas pratiquer jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
Association déconseillée	Phénytoïne, fosphénytoïne	⚠ Absorption digestive de la phénytoïne → risque de survenue de convulsion. ⚠ de la toxicité de l'idarubicine ou ⚠ efficacité de l'idarubicine par augmentation du métabolisme hépatique induit.
	Olaparib	⚠ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique.
Précaution d'emploi	Antivitamines K	⚠ du risque thrombotique et hémorragique. Contrôler l'INR.
A prendre en compte	Immunosuppresseurs	⚠ Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.
	Flucytosine	⚠ Risque de majoration de la toxicité hématologique.
	Antiacides	⚠ Diminution de l'absorption digestive de l'idarubicine.
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) <sup>1,5</sup>

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI <sup>5</sup> ). Surveillance voire avis spécialiste si <u>grade 2</u> ( $\geq 3-5$ vomissements/j, $\searrow$ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade <math>\geq 3</math></u> ( $\geq 6$ vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation).
Diarrhée, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique et réhydratation selon sévérité $\pm$ anti-infectieux selon étiologie <sup>5</sup> . Surveillance voire avis spécialiste si <u>grade 2</u> (+ 4-6 selles/j) + surveillance NFS/fièvre. Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade <math>\geq 3</math></u> (+ 7 selles/j).
<b>Dermatologique</b>	
Erythrodermie bulleuse, photosensibilisation, syndrome main-pied	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques $\pm$ émollients $\pm$ dermocorticoïdes $\pm$ traitement des surinfections selon la sévérité <sup>5</sup> . Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade <math>\geq 2</math></u> .
Mucite, stomatite	Apparition généralement en début de traitement ; résolution vers la 3 <sup>ème</sup> semaine de traitement. Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche $\pm$ anti-infectieux selon gravité <sup>5</sup> . Surveillance voire avis spécialiste si <u>grade 2</u> (érythème, ulcères ; alimentation solide possible ; douleur modérée). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade <math>\geq 3</math></u> (ulcères ; alimentation uniquement liquide possible ; douleur sévère).
<b>Hématologique</b>	
Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie	Leucopénie et/ou neutropénie dose dépendante et réversible (nadir entre le 10 <sup>ème</sup> et le 14 <sup>ème</sup> jour de traitement ; normalisation au 21 <sup>ème</sup> jour). Surveillance voire avis spécialiste si <u>grade 2</u> (PNN $< 1,5$ G/L, Plaquettes $< 75$ G/L, Hb $< 10$ g/dL). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si <u>grade <math>\geq 3</math></u> (PNN $< 1$ G/L, Plaquettes $< 50$ G/L, Hb $< 8$ g/dL).
<b>Cardiaque</b>	
Tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, $\searrow$ asymptomatique de la FEVG	Arrêt de ZAVEDOS® dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.



D'autres EI peuvent survenir : coloration des urines en rouge dans les 24 à 48 heures post-administration (**prévenir le patient**), infections, fièvre, phlébite/TVP, alopecie... (liste non exhaustive, voir RCP)

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/02/21) : 1 - RCP ; 2 - [BdM\\_IT](#) ; 3 - [RSP ANSM](#) ; 4 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 5 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.ome-dit-bretagne.fr](http://www.ome-dit-bretagne.fr) ou [www.ome-dit-paysdelaloire.fr](http://www.ome-dit-paysdelaloire.fr)



## Annexe 7 : Fiche ZAVEDOS® pour les patients par l'Omédit

# Idarubicine ZAVEDOS®

Fiche Patient  
V2, février 2021



### QU'EST CE QUE ZAVEDOS® IDARUBICINE ?

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de leucémies aiguës myéloblastiques
- Prescrit et renouvelé par votre médecin spécialiste en hématologie, cancérologie ou oncologie médicale
- Disponible en pharmacie de ville sur présentation de votre ordonnance

- Gélules ; existence de 3 dosages : 5 mg, 10 mg ou 25 mg



- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants
- Ne sortez pas les gélules du flacon pour les mettre dans un pilulier
- Évitez tout contact avec la peau ; la prise des gélules s'effectue directement à partir du flacon
- Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien

### COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

 A remplir avec l'aide d'un professionnel de santé**  Renseigné avec ..... Selon l'ordonnance du ...../...../.....	Dose par jour	..... mg	=	..... gélule(s)
	Quand ?	.....h..... jour(s) : ..... .....		<b>1 prise par jour à heure fixe, au cours d'un repas léger Soit 1 fois par semaine, soit 3 jours consécutifs selon la prescription</b>
	Comment ?		Avez la/les gélule(s) en entier, avec de l'eau, l'une à la suite de l'autre, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas ouvrir, ni mâcher, ni couper, ni écraser les gélules	

Vous pouvez vous aider du **carnet de suivi\*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.

N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.

\*\* Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

### QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

- En cas d'oubli :



- **si vous êtes en schéma hebdomadaire**, prenez la prise dès que possible et respectez un intervalle de 7 jours avec la prise suivante. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*.

- **si vous êtes en schéma quotidien**, prenez la prise dès que possible et respectez un intervalle de 24 heures entre les prises. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*.

- En cas de vomissement, ne prenez pas de nouvelle dose et poursuivez le traitement selon votre schéma habituel. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*.

### INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Des interactions peuvent avoir une influence sur l'efficacité de votre traitement ou la survenue d'effets indésirables.











Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant le traitement, et jusqu'à 3 mois après sont arrêt pour les hommes.

\*Carnet de suivi disponible sur les sites [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)



## QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC ZAVEDOS® IDARUBICINE ?

Comme tous les médicaments, idarubicine peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
 Saignements inhabituels, hématomes	Utilisez une brosse à dent souple pour éviter les saignements buccaux. Evitez l'utilisation d'un thermomètre rectal. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire (ex : <i>ibuprofène</i> ) sans avis médical. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
 Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Si vous présentez une fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
 Nausées, vomissements	Mangez lentement et fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.
 Diarrhée	Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres ( <i>féculents, carotte, banane...</i> ). Evitez certains aliments pouvant augmenter le transit intestinal ( <i>café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices...</i> ). Buvez plutôt entre les repas. Surveillez régulièrement votre poids.
 Eruption cutanée	Utilisez un savon doux sans parfum et un agent hydratant (crème ou lait). Evitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Evitez les expositions au soleil (vêtements protecteurs, chapeau, écran solaire indice ≥ 50). Alerte votre médecin en cas de troubles cutanés.
 Inflammation de la bouche	Ayez une bonne hygiène bucco-dentaire (brosse à dents souple, dentifrice non mentholé non abrasif). Veillez à hydrater vos lèvres (demandez conseil à votre pharmacien, en particulier si vous êtes traité par oxygénothérapie), à entretenir la stimulation salivaire (glaçons, chewing-gums...), à pratiquer des bains de bouche au bicarbonate de sodium 4 à 6 fois/j. Favorisez une alimentation fractionnée. Privilégiez les liquides et aliments mixés. Evitez l'alcool, le café, le tabac et les aliments pouvant être irritants.
 Perte de cheveux	Cette alopecie est réversible dès l'arrêt du traitement. Utilisez un peigne à larges dents ou une brosse à poils souples. Utilisez un shampoing doux, rincez vos cheveux à l'eau tiède et séchez-les à l'air libre ou à basse température. Evitez les situations qui fragilisent vos cheveux : brushings, mises en plis, permanentes, colorations.
 Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre <a href="#">centre régional de pharmacovigilance</a> ou déclarer tout effet indésirable sur le site : <a href="http://signalement-sante.gouv.fr">signalement-sante.gouv.fr</a>	



Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

## QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses.
- Informez votre médecin dès les premiers signes persistants.
- Respectez les mesures de prévention.

Contacts utiles :

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons...)
- Difficultés respiratoires, gonflement du visage et des membres (œdèmes)
- Saignements, selles noires, crachats comportant du sang
- Gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds
- Eruption cutanée sévère (bulles)
- Douleurs abdominales, jaunisse ou urines foncées, démangeaisons
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Remarques :

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussignée ABBOUD Elise,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21301800

N° Thèse : 12

Nom et Prénom : ABBOUD Elise

Sujet : Leucémie aiguë myéloblastique chez l'adulte : du diagnostic aux nouvelles  
thérapeutiques, intérêt du pharmacien et de la prise en charge à l'officine

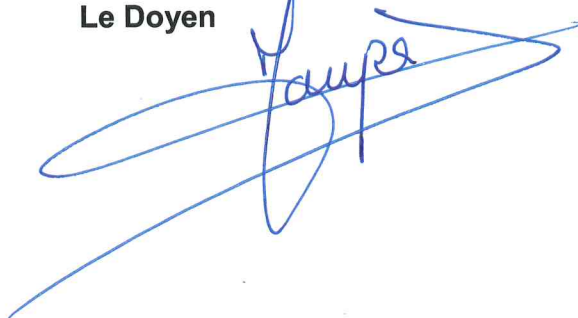
01/04/2022

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



ABBOUD Elise

N° 12

**Leucémie aiguë myéloblastique chez l'adulte : du diagnostic aux nouvelles thérapeutiques, intérêt du pharmacien et de la prise en charge à l'officine**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La leucémie aiguë myéloblastique est une hémopathie maligne retrouvée principalement chez l'adulte. L'hémogramme, le myélogramme, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont aujourd'hui indispensables au diagnostic et permettent de caractériser très précisément la maladie (mutations, translocations, expression aberrante d'un marqueur, etc.). Toutes ces technologies permettent également de calculer des scores pronostics afin de choisir le protocole thérapeutique le plus adapté au patient.

La mise sur le marché de nombreuses molécules au cours de ces dernières années, avec notamment l'arrivée des thérapies ciblées, permet de proposer une prise en charge sur mesure pouvant améliorer la survie des patients. Bien que cette prise en charge reste en majorité hospitalière dans des services d'hématologie spécialisés, certains médicaments sont désormais disponibles en ville, démontrant la rapidité d'évolution des thérapeutiques dans ces pathologies.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle clef dans la prise en charge globale de ces patients. Il peut d'ailleurs désormais organiser des entretiens pharmaceutiques en oncologie afin d'améliorer l'observance des patients, discuter des effets indésirables des médicaments et enfin les sensibiliser à l'utilisation des plantes et des huiles essentielles afin d'améliorer leur confort de vie.

MOTS-CLÉS

LAM / thérapeutiques / prise en charge à l'officine

JURY

PRÉSIDENT :

Mme Caroline DENEVAULT, PharmD, PhD, MCF-HDR, UFR de Pharmacie – *Tours*

MEMBRES :

Mme Amélie FOUCAULT, PharmD, PhD, AHU, UFR de Pharmacie et Hôpital Bretonneau – *Tours*

M Victor MASSOT, PharmD, Pharmacien hospitalier, Hôpital Bretonneau – *Tours*

M Mathieu FERRASSON, PharmD, Pharmacien titulaire, Pharmacie des Tourettes – *Tours*

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 10/03/2022, à Tours