

Les implications médicales et sociétales des progrès considérables faits dans la prise en charge des leucémies chroniques¹

Communiqué de l'Académie nationale de médecine

6 avril 2023

Le traitement des hémopathies malignes a fait en 20 ans des progrès exceptionnels, liés à une connaissance approfondie de la physiopathologie de ces maladies. Les syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique (LMC) et les syndromes lymphoprolifératifs (notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC)) sont des pathologies souvent reconnues à la suite d'un hémogramme, examen simple, avec une prise en charge en ambulatoire, les examens complémentaires ne nécessitant pas d'hospitalisation. Deux de ces hémopathies sont emblématiques d'un changement de paradigme en hématologie.

La LLC est une prolifération lymphoïde monoclonale, dont le bilan inclut, outre le phénotypage sanguin, des examens cytogénétiques et moléculaires permettant de proposer des traitements ciblés dans les formes à forte masse tumorale, tel qu'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, l'ibrutinib, traitement de choix en cas de mutation TP53, ou de délétion 17p au caryotype. Le vénétoclax, puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2, est aussi un médicament d'intérêt dans la LLC. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les résultats à long terme de l'association ibrutinib/venetoclax ont montré une forte réduction du risque de progression de la maladie ou de décès et un taux de survie fortement amélioré par rapport à ce qu'il en était avec le traitement employé auparavant (chloraminophène).

La surveillance est sanguine, mais concerne aussi le risque infectieux, ces patients ayant une susceptibilité importante aux complications infectieuses. Comme dans d'autres hémopathies, en cas de résistance, un nouveau bilan, en consultation spécialisée, permet de détecter des anomalies cytogénétiques ou le statut mutationnel des gènes de la chaîne lourde de l'immunoglobuline, et d'engager des thérapies ciblées. Si le traitement donné oralement est bien supporté et efficace, le recours régulier au spécialiste n'est pas systématique (1).

La LMC est un syndrome myéloprolifératif qui, dans la majorité des cas, est traité par des inhibiteurs de tyrosines kinases donnés oralement en ambulatoire, notamment l'imatinib. Le bilan est fait intégralement en consultation. La surveillance repose sur des bilans sanguins simples, mais auxquels il faut adjoindre des tests de biologie moléculaire, en particulier l'amplification par la réaction de polymérisation en chaîne du transcrit leucémique, au début, mensuels, puis trimestriels. Si une amélioration profonde des résultats de ces tests est obtenue, souvent après 2 à 3 ans, ils peuvent être espacés, tous les 6 mois. Cette hémopathie est devenue une pathologie chronique et, si une résistance au traitement de première intention par imatinib survient, une consultation spécialisée est là aussi nécessaire. Le profil mutationnel sera alors étudié avec un myélogramme permettant de réaliser un caryotype à la recherche d'anomalies cytogénétiques surajoutées. L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième, voire troisième, génération permet en général de retrouver une amélioration des résultats des tests moléculaires, parfois durablement profonde. Des travaux récents ont confirmé l'amélioration

¹ Communiqué de la Plateforme de Communication Rapide de l'Académie.

nette de la survie de ces patients avec une survie à 17 ans de 82% (2). Dans certains cas l'arrêt du traitement pourra même être proposé (3).

Ainsi, ces hémopathies malignes, dont la prévalence est croissante, ont vu leur pronostic considérablement amélioré, avec des perspectives de vie longue et une qualité de vie satisfaisante. La reprise de l'activité peut s'accompagner d'un désir d'investissement, surtout si la rémission se prolonge et que le spécialiste commence à évoquer la guérison. Un emprunt peut alors devenir nécessaire. La disposition française du droit à l'oubli facilite les démarches.

Ces thérapeutiques ciblées doivent être particulièrement bien connues des professionnels de santé en charge d'une telle population de patients chroniques, car les interactions médicamenteuses sont nombreuses et certaines associations (anti-coagulants) peuvent être sources de graves complications. Si le généraliste, en lien avec le spécialiste, continue à jouer un rôle majeur dans le suivi de ces patients, l'accompagnement par des infirmières de pratique avancée (IPA) complète, depuis peu, judicieusement le dispositif de suivi des patients. Les IPA vont visiter régulièrement les patients, pratiquer les prélèvements à domicile pour la surveillance sanguine, le traitement pouvant être adapté ensuite sur les conseils du spécialiste sans que ces patients aient besoin de retourner à l'hôpital.

Face à ces évolutions majeures de la prise en charge des leucémies chroniques, l'Académie nationale de médecine formule les recommandations suivantes :

- 1) Devant un syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie) et des signes généraux évocateurs (pâleur, amaigrissement), prescrire un hémogramme pour un diagnostic précoce et une prise en charge à un stade de début de l'hémopathie ;
- 2) Le prescripteur doit bien connaître la pharmacologie des thérapeutiques ciblées pour assurer une veille attentive des effets secondaires et éviter des prescriptions sources d'interactions médicamenteuses parfois fatales ;
- 3) Assurer une prise en charge coordonnée de ces patients impliquant le spécialiste hospitalier, le médecin généraliste, l'infirmière de pratique avancée et le pharmacien, en mettant l'accent sur la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement, et l'éventuelle adaptation de celui-ci ;
- 4) Encourager le retour à une activité professionnelle lorsque, après les phases initiales du traitement, l'hémopathie est en bonne rémission.

Références

1 Quinquenel A *et al.* Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere* 2020;4(5):e473.

2 Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J, *et al.* Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial. *Leukemia* 2021; ;35(8): 2332-2345.

3 Sausselle S, Richter J, Guilhot J, *et al.* Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19(6) : 747-757.