

Accompagnement à l'officine : point de vue de l'hématologue

Dr Amandine Durand, Hématologie clinique

17 octobre 2024

Conflits d'intérêt

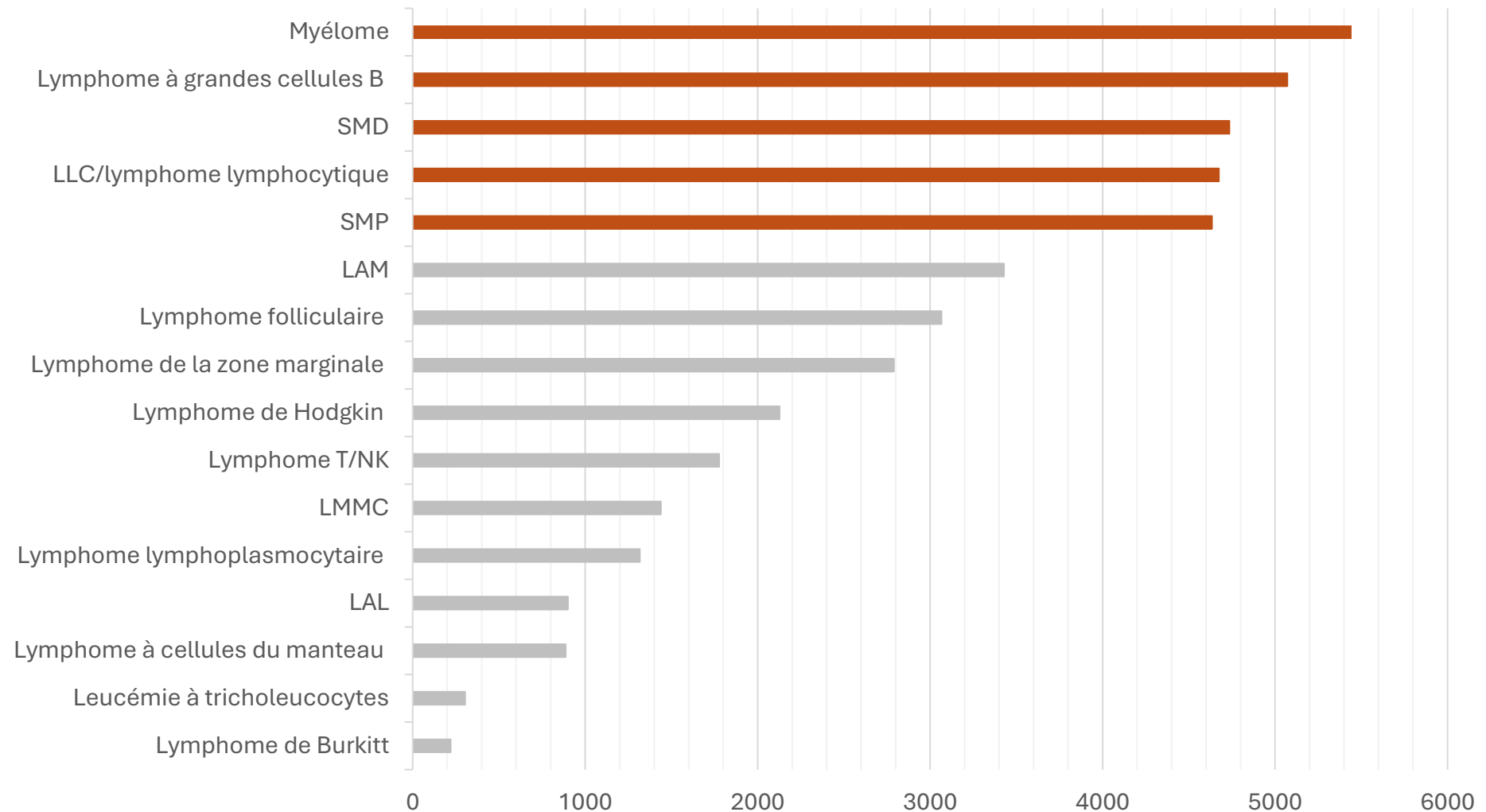
- Aucun

Epidémiologie des hémopathies malignes

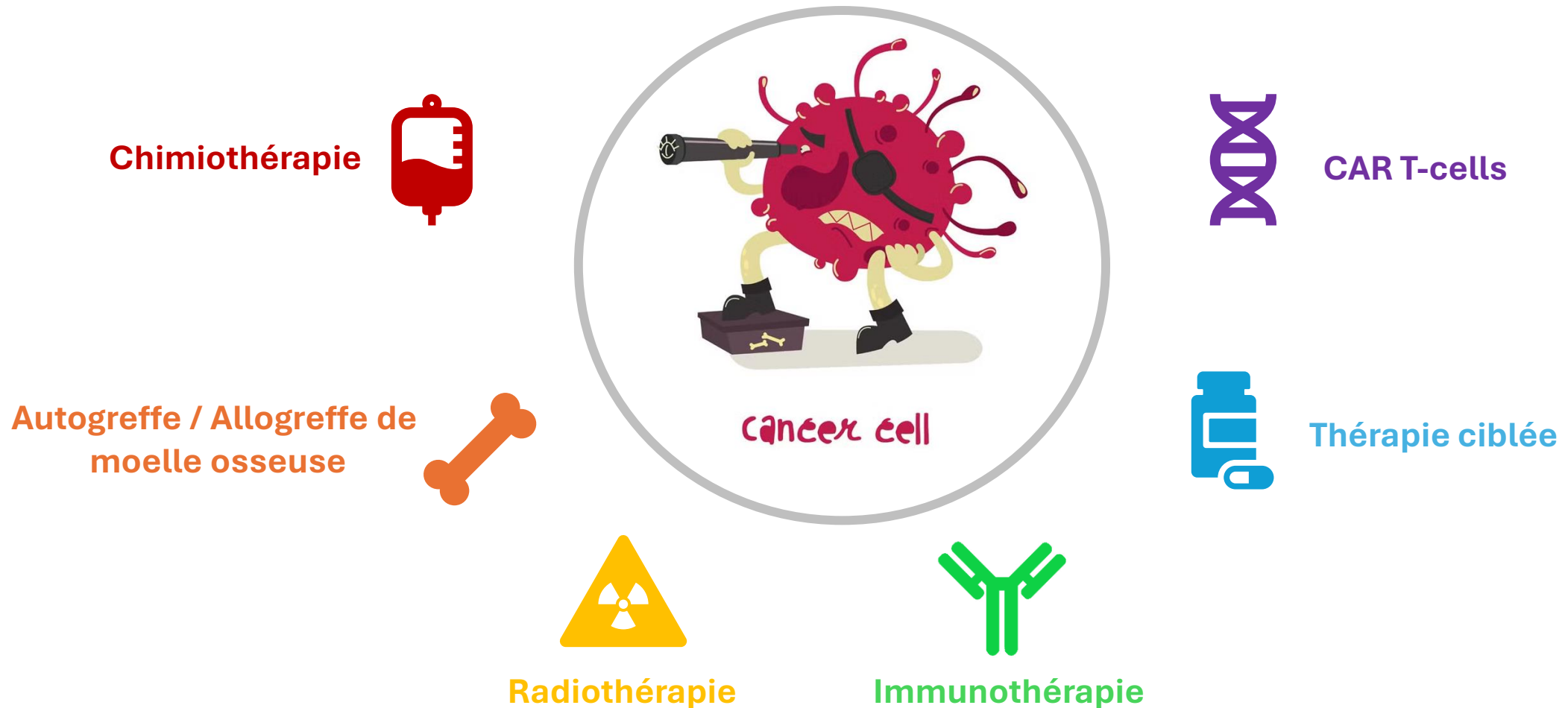
- 45 000 nouveaux cas en France en 2018
- 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers
- 2/3 d'hémopathies lymphoïdes
- H > F
- Augmentation du taux d'incidence depuis 1990, particulièrement depuis 15 ans

Epidémiologie des hémopathies malignes

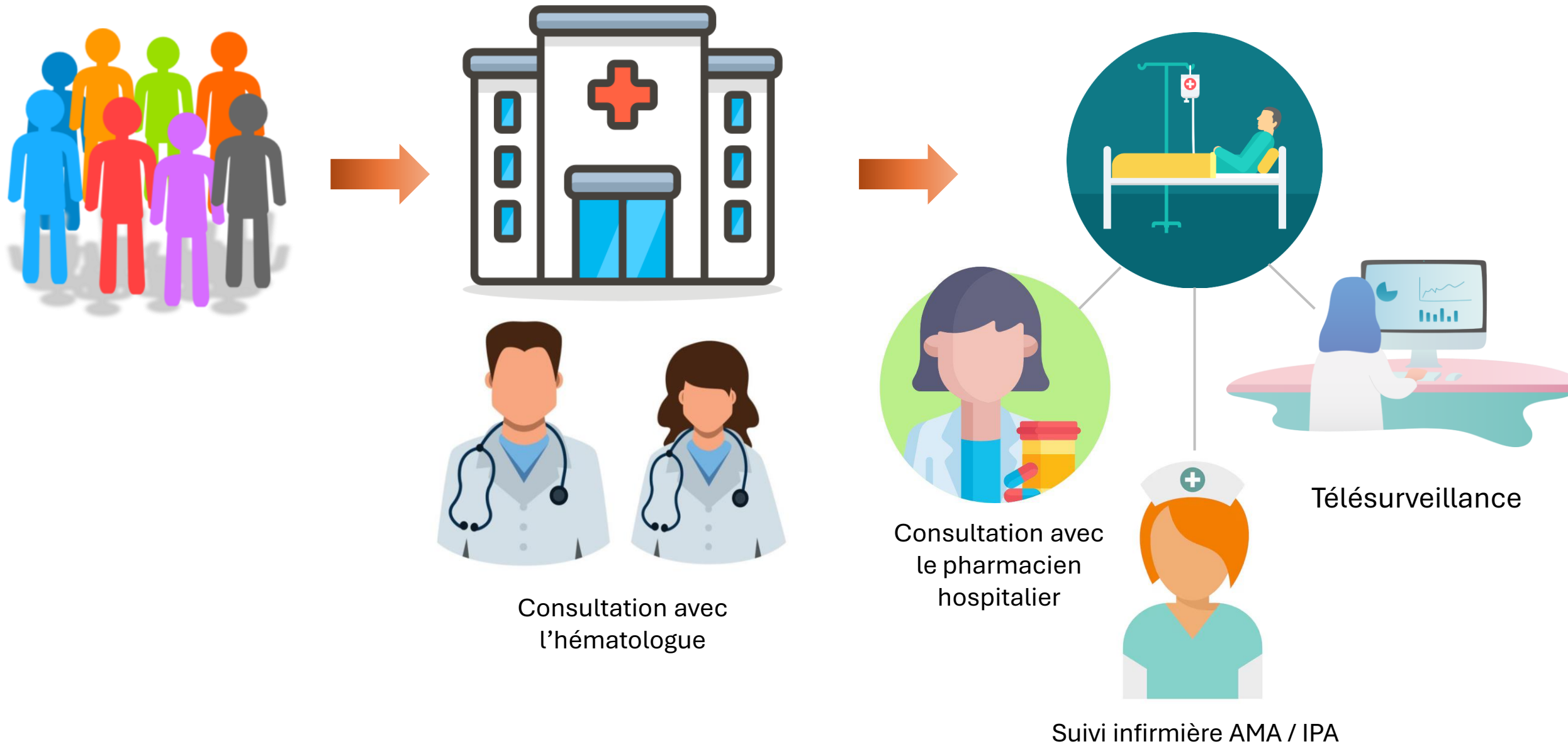
Nombre de cas incidents en France en 2018



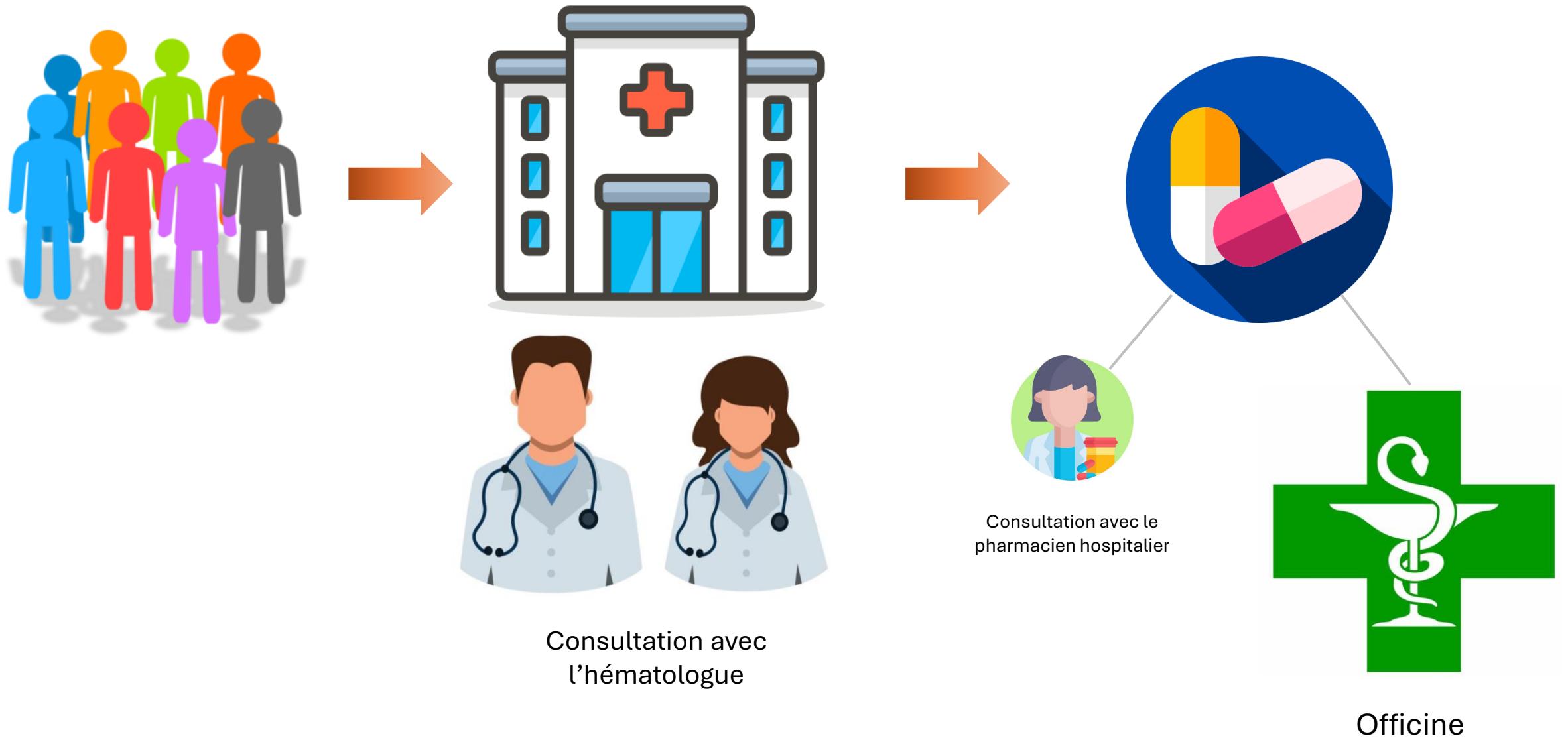
Traitements des hémopathies malignes



Parcours n°1 : patient hospitalisé



Parcours n°2 : patient ambulatoire



Prescription veut-elle dire administration ?

- Evaluation de l'adhérence par questionnaire au traitement de 259 patients, toute hémopathie confondue

Table 2 Distribution and frequency of MARS scores

MARS-5 score	Frequencies	%
25	130	50,2
24	72	27,8
23	31	12
22	7	2,7
21	3	1,2
20	5	1,9
19	4	1,5
18	3	1,2
15	1	0,4
10	2	0,8
9	1	0,4

Scores on the Medication Adherence Rating Scale 5-item (total score ranges from 5 to 25)

Table 3 Univariable analysis

Variable	B	P value	95 % CI
Age*	-0.031	0.002	0.950 to 0.989
Sex	0.046	0.857	0.635-1.726
Education level*	0.314	0.062	0.984 to 1.903
Living alone*	-0.461	0.164	0.330 to 1.207
Working*	0.405	0.197	0.811 to 2.772
Acute leukemia	21.002	1	
Chronic leukemia (Non)hodgkin	-0.201	0.695	0.3 to 2.234
Multiple myeloma	0.136	0.809	0.380 to 3.449
Others	-0.229	0.653	0.294 to 2.154
Smoking	0.521	0.373	0.535 to 5.3
Alcohol consumption (daily)	0.126	0.683	0.62 to 2.075
Experiencing social support*	1.074	0.073	0.905 to 9.466
Disease education	-0.14	0.746	0.373 to 2.024
Sufficient disease education	-0.461	0.43	0.2 to 1.985

* P value <0,2

Anti-cancer medication	-0.194	0.455	0.496 to 1.370
Growth factor	0.026	0.96	0.373 to 2.827
Bisphosphonates*	0.479	0.132	0.865 to 3.015
Anticoagulants	-0.318	0.246	0.425 to 1.245
Antibiotics	0.253	0.326	0.778 to 2.13
Corticosteroids	0.037	0.889	0.615 to 1.752
Immunosuppressants	0.352	0.285	0.746 to 2.711
Number of medication	0.015	0.563	0.965 to 1.068
Anxiety	0.267	0.386	0.715 to 2.384
Depression*	0.523	0.099	0.906 to 3.140
Helplessness*	0.04	0.175	0.982 to 1.102
Acceptance	-0.021	0.487	0.923 to 1.039
Disease benefits	0	0.988	0.948 to 1.056
Global health*	-0.009	0.167	0.978 to 1.004
Physical function	-0.006	0.274	0.983 to 1.005
Role function*	-0.007	0.106	0.985 to 1.001
Emotional function*	-0.01	0.114	0.978 to 1.002
Cognitive function*	-0.014	0.028	0.975 to 0.999
Social function*	-0.011	0.027	0.98 to 0.999
Fatigue*	0.011	0.032	1.001 to 1.022
Nausea	0	0.974	0.985 to 1.015
Pain	-0.001	0.819	0.99 to 1.008
Dyspnea	0.006	0.196	0.997 to 1.015
Insomnia	0.004	0.287	0.996 to 1.012
Loss of appetite	-0.001	0.802	0.989 to 1.008
Constipation	-0.002	0.664	0.987 to 1.008
Diarrhea	0.011	0.067	0.99 to 1.024
Financial problems	0.006	0.251	0.996 to 1.015

Importance de l'adhérence au traitement

Suivi pharmaceutique renforcé chez patients traités par ITK pour une LMC

Amélioration de la compréhension du traitement par les patients

Augmentation de l'adhérence et de la réponse moléculaire précoce et majeure

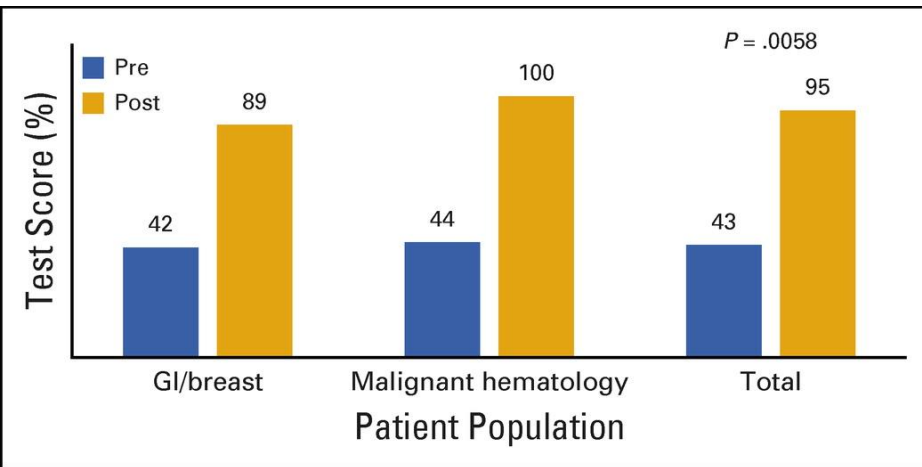


Table 1. Improved Molecular Response Rates in Patients With CML

Response	Percentage (No.)			P
	Clinical Trial	Preintervention	Postintervention	
100% adherence	41 (36 of 87) ⁷	48 (14 of 29)	60 (12 of 20)	.253*
> 90% adherence	74 (64 of 87) ⁷	NA	95 (24 of 26)	.104†
EMR (PCR < 10%)	66 ^{13,14}	54.8 (17 of 31)	88.9 (16 of 18)	.0138*
MMR at 12 months (PCR < 0.1%)	60 ⁹⁻¹²	57.6 (19 of 33)	83.3 (15 of 18)	.0575*

Classes pharmaceutiques concernées

- **Inhibiteurs de tyrosine kinase**
 - Leucémie myéloïde chronique
 - *Leucémie aiguë lymphoblastique Phi+*
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton**
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Lymphomes B
- **Inhibiteurs de Bcl2**
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Leucémie aiguë myéloblastique

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Indications :

- Leucémie myéloïde chronique
- Leucémie aigüe lymphoblastique à Phi



- 1^{ère} génération :

- Imatinib (GLIVEC) 400 mg/j (LMC), 600 mg/j (LAL)

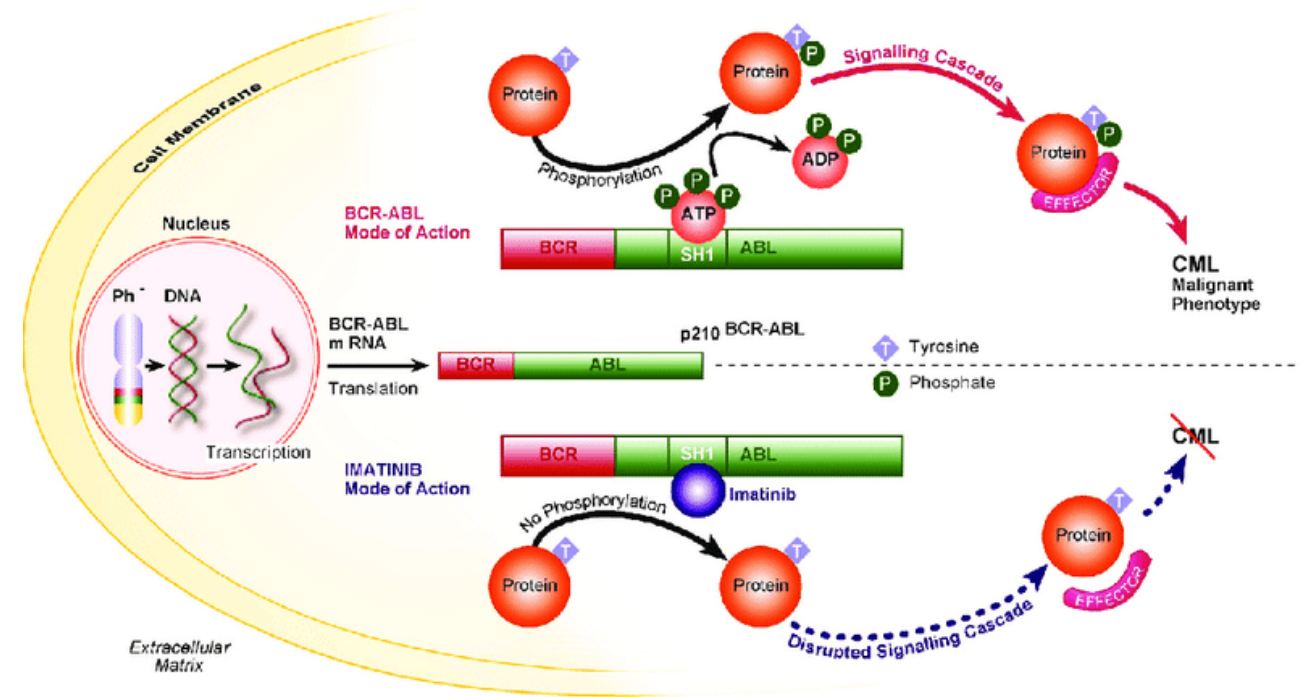
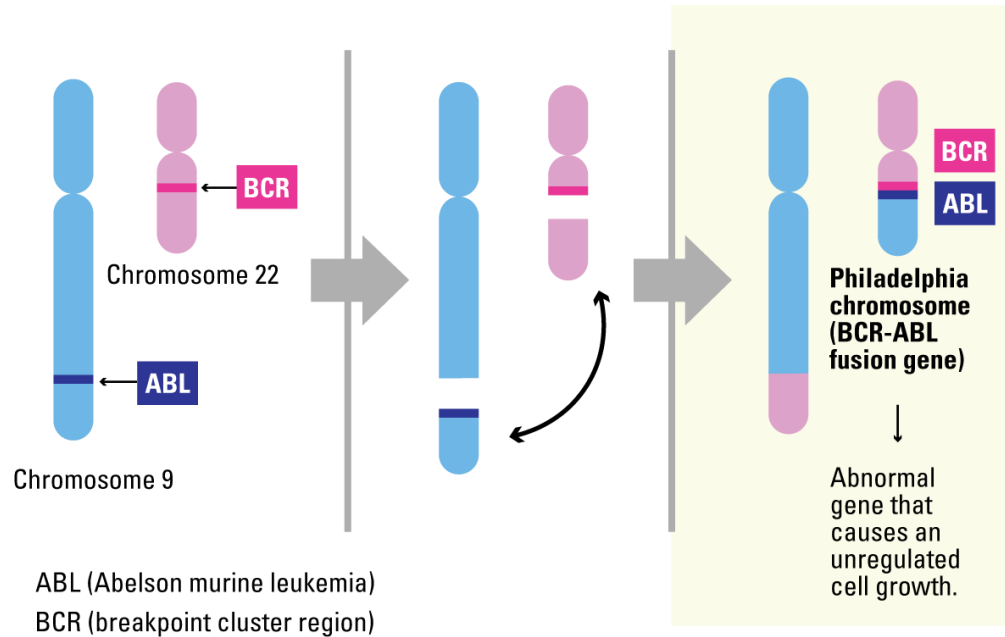


- 2^{ème} génération :

- Bosutinib (BOSULIF) 400 mg/j
- Dasatinib (SPRYCEL) 100 mg/j
- Nilotinib (TASIGNA) 300 mg x 2/j
- Ponatinib (ICLUSIG) 45 mg/j



ITK : mécanisme d'action



Effets indésirables communs aux ITK

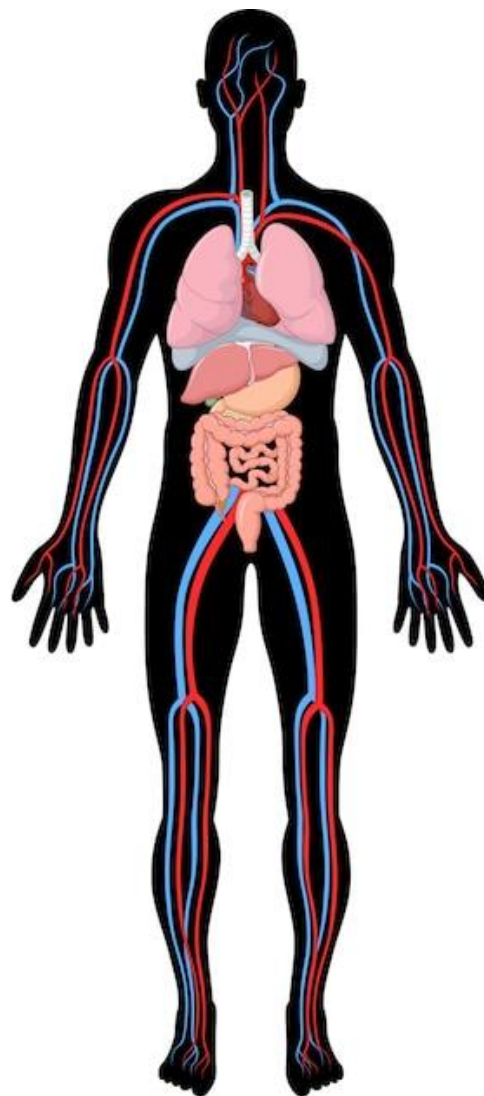
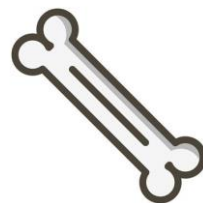
Neurologiques



Hépatiques



Hématologiques +++



Cutanés

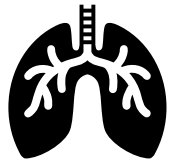


Gastro-intestinaux +++



Musculaires +++

Effets indésirables des ITK de 2^{ème} génération



	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Epanchement pleural	+++		++	++
HTP	++			
Perturbation bilan lipidique et glycémique		+++		++
HTA	+++		++	+++
Insuffisance cardiaque	+++			+++
Epanchement péricardique	+++			
Allongement QTc		+++	++	
Occlusion artérielle		+++		+++

→ Surveillance de la dyspnée

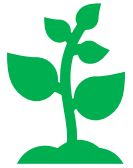
→ Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie)

→ Surveillance cardiovasculaire annuelle (ETT, doppler artériel 4 axes)

Interactions médicamenteuses des ITK

↗ des concentrations plasmatiques (↗ des EI)

- **Anti-HTA : vérapamil, diltiazem**
- Antiarythmiques : amiodarone
- Antifongiques azolés
- Macrolides
- ...



Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Aloe Vera, Curcuma, Gingembre, Ginko, ...

↘ des concentrations plasmatiques (↘ efficacité)

- Antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital
- Rifampicine
- ...

Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge, ...



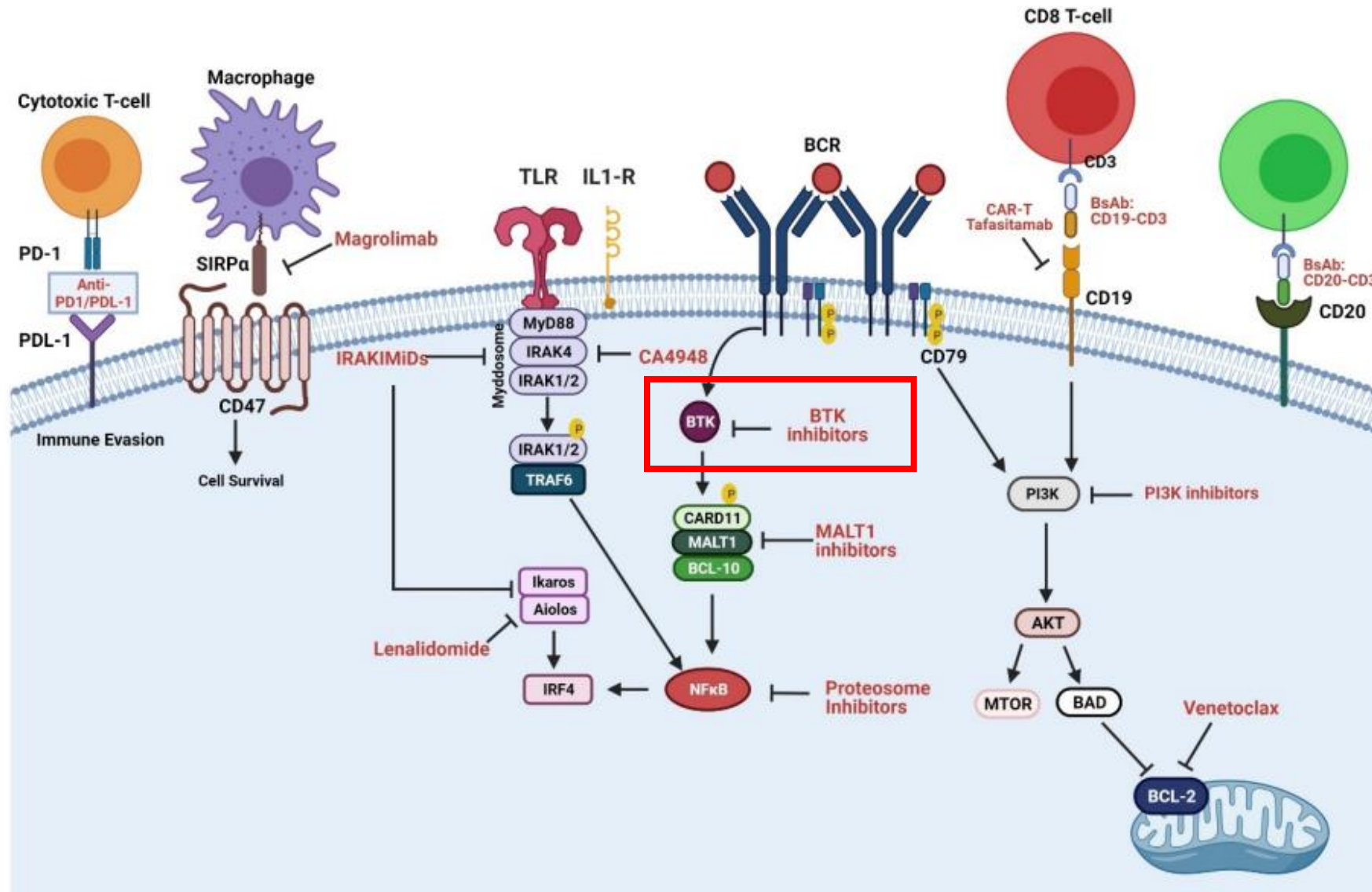
Médicaments à marge thérapeutique étroite : AVK, antiépileptiques, antidépresseurs...

Inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton

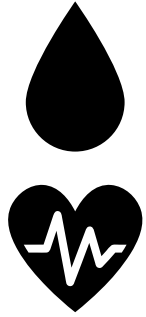
- Indications :
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Lymphomes B
- 1^{ère} génération :
 - Ibrutinib (IMBRUVICA) 420 ou 560 mg/j
- 2^{ème} génération :
 - Acalabrutinib (CALQUENCE) 100 mg x 2/j
 - Zanubrutinib (BRUKINSA) 160 mg x 2/j



iBTK : mécanisme d'action



Effets indésirables des iBKT



	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
Saignements	+++	+++	+++
HTA	+++	+	+++
ACFA	+++	+	+
Troubles du rythme ventriculaire	+++	+	+
Arthralgies	++	++	+
Neutropénie	++	++	++

- **Consultation cardiologique à l'initiation pour vérifier l'absence de contre-indication + dépistage des FDRCV**
 - **Automesure tensionnelle à domicile**
 - **Prise du pouls en consultation**
- **Si notion de malaise à l'emporte-pièce, consultation cardiologique en urgence**

Automesure tensionnelle



RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

Pour affirmer le diagnostic d'une hypertension artérielle et pour mettre en place un traitement adapté et efficace, le médecin propose la réalisation d'un relevé d'automesure par le patient lui-même. En effet, la tension artérielle d'une personne en bonne santé n'est pas stable. Elle fluctue en fonction de l'environnement. Émotion, stress, activité physique... influent directement sur la pression artérielle.



QUAND EFFECTUER LA MESURE DE VOTRE TENSION ?

La règle des 3 mesures :

- La tension artérielle est mesurée 3 fois le matin au début du petit-déjeuner avant toute prise de médicaments et 3 fois le soir avant le coucher (avec un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure) ;
- Pendant 3 jours consécutifs.

Modalités de mesure de la tension : en position assise, après 5 minutes de repos.



COMMENT REMPLIR LE RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE ?

Inscrivez tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre pour la pression systolique et diastolique.

- **Systolique** = pression systolique = pression maximum
- **Diastolique** = pression diastolique = pression minimum

Calculez votre moyenne :

- moyenne systolique > additionnez l'ensemble des mesures systoliques et divisez par 18
- moyenne diastolique > additionnez l'ensemble des mesures diastoliques et divisez par 18

En cas de doute, votre médecin effectuera cette moyenne.

	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
	systolique	diastolique	systolique	diastolique	systolique	diastolique
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

MOYENNE SYSTOLIQUE	MOYENNE DIASTOLIQUE

Nom : _____ Prénom : _____

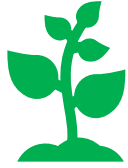
Période du relevé : du _____ au _____

Traitement : _____

i Montrez ce document à votre médecin lors de la prochaine consultation

Interactions médicamenteuses des iBTK

- Idem ITK



- Phytothérapie



- Prise en charge de l'HTA :
 - **Eviter les inhibiteurs calciques bradycardisants (↗ EI)**



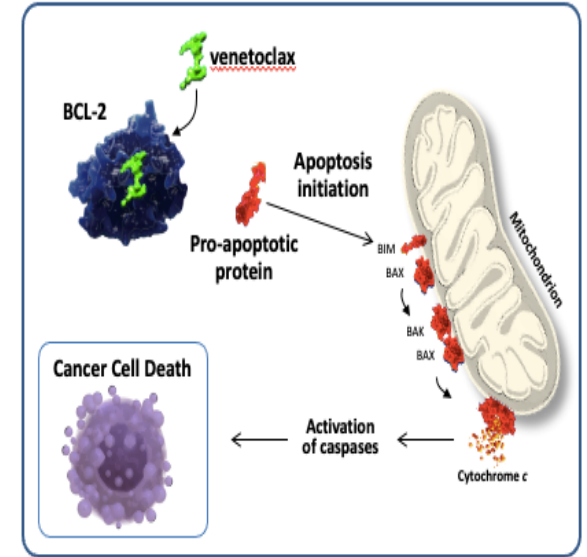
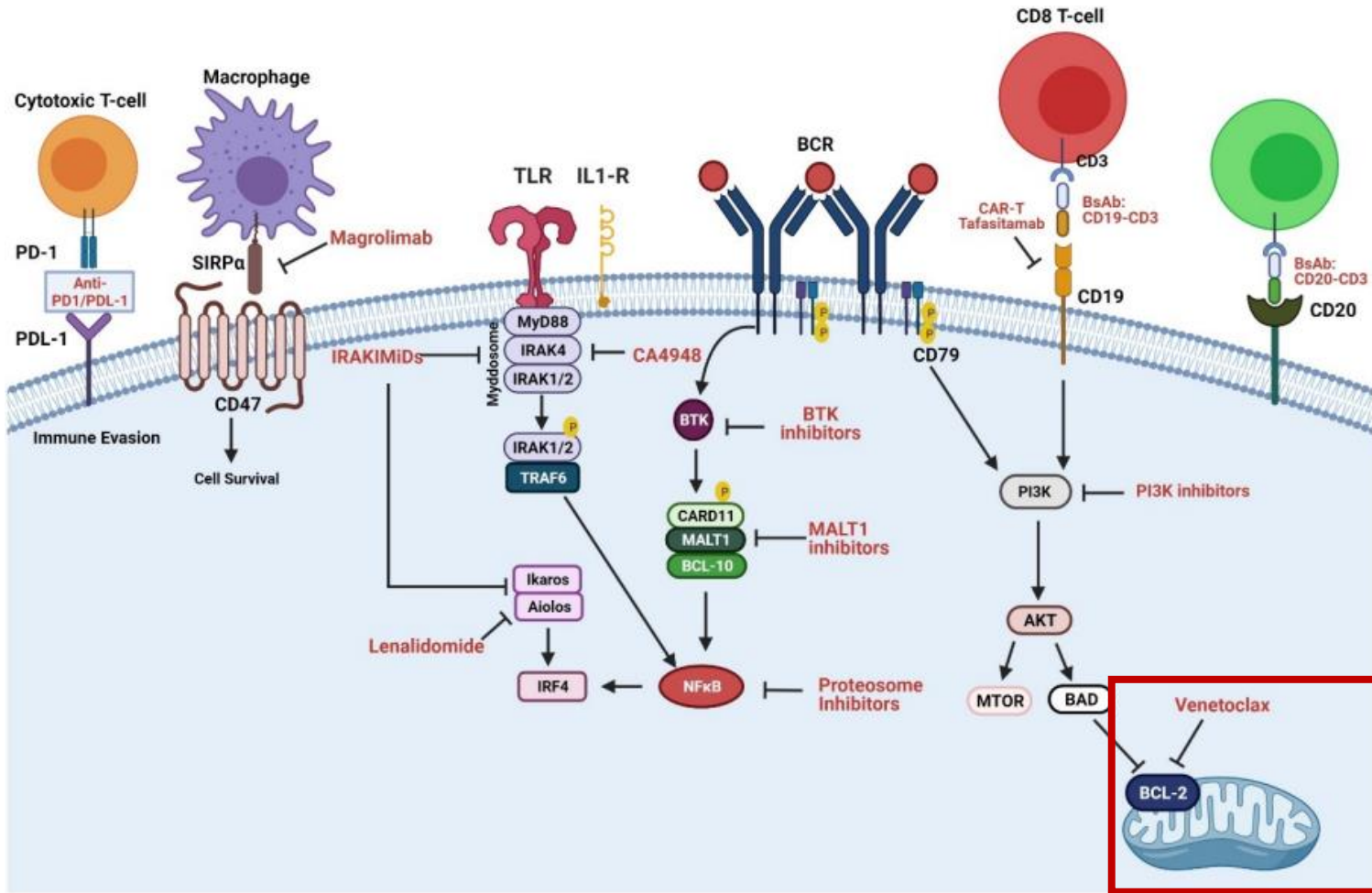
- Prise en charge de l'ACFA :
 - Pas d'arrêt systématique de l'iBTK si ACFA bien tolérée
 - Contre-indication à l'amiodarone et à la digoxine
 - **Ralentissement possible par bêta bloquant**
 - **Seul anticoagulant autorisé : AOD** (mais médicament à marge thérapeutique étroite)

Inhibiteurs de Bcl2

- Indications :
 - Leucémie lymphoïde chronique (en association avec un Ac anti-CD20)
 - Leucémie aiguë myéloblastique (en association avec un hypométhylant)
- 1^{ère} génération :
 - Vénétoclax (VENCLYXTO) 400 mg/j



Inhibiteurs de Bcl2 : mécanisme d'action



→ Rétablit l'apoptose

Effets indésirables des inhibiteurs de Bcl2

- A l'introduction du traitement :
 - **Syndrome de lyse tumorale +++**
 - Titration progressive sur 5 semaines (20 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg – 400 mg)
 - Hydratation abondante
 - Surveillance bilan biologique 3/semaines

- Au long cours :
 - **Hématologiques +++**
 - Cytopénies → Interruption temporaire, réduction de dose

 - **Infections +++**

 - **Digestifs ++**
 - Diarrhée/constipation → RHD, traitement symptomatique
 - Douleurs abdominales → Traitement symptomatique

Interactions médicamenteuses des iBcl2

- Idem ITK



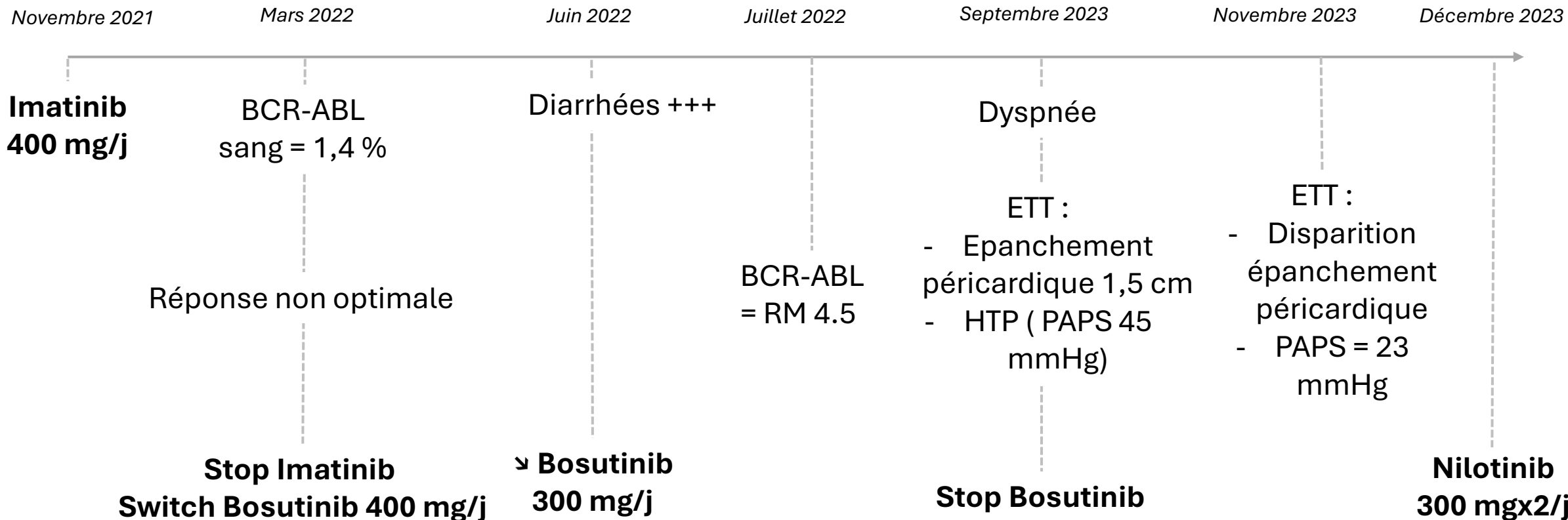
- Phytothérapie



- Attentions aux traitements habituels (↗ EI) :
 - Anti-lipémiant : ézetimib
 - Anti-diabétique : repaglinide

Cas clinique n° 1

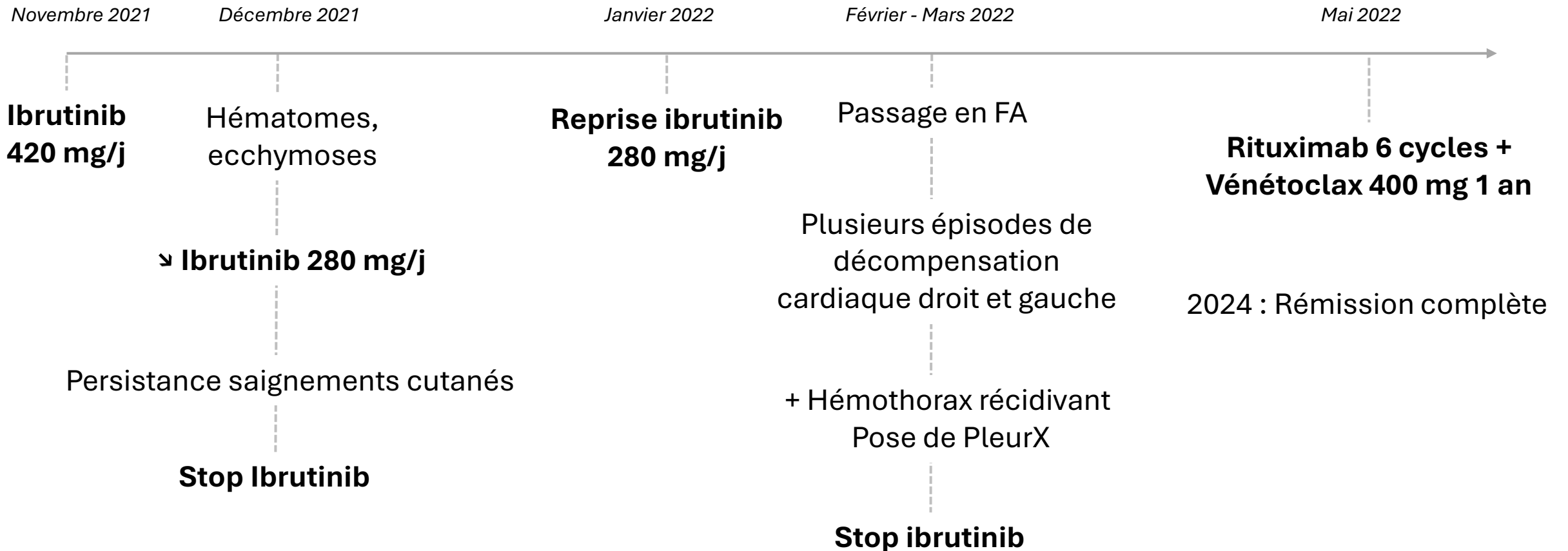
Patiente de 51 ans, diagnostic de LMC en phase chronique



Août 2024 : RM 5.0

Cas clinique n°2

Patient de 82 ans, diagnostic de LLC Binet C



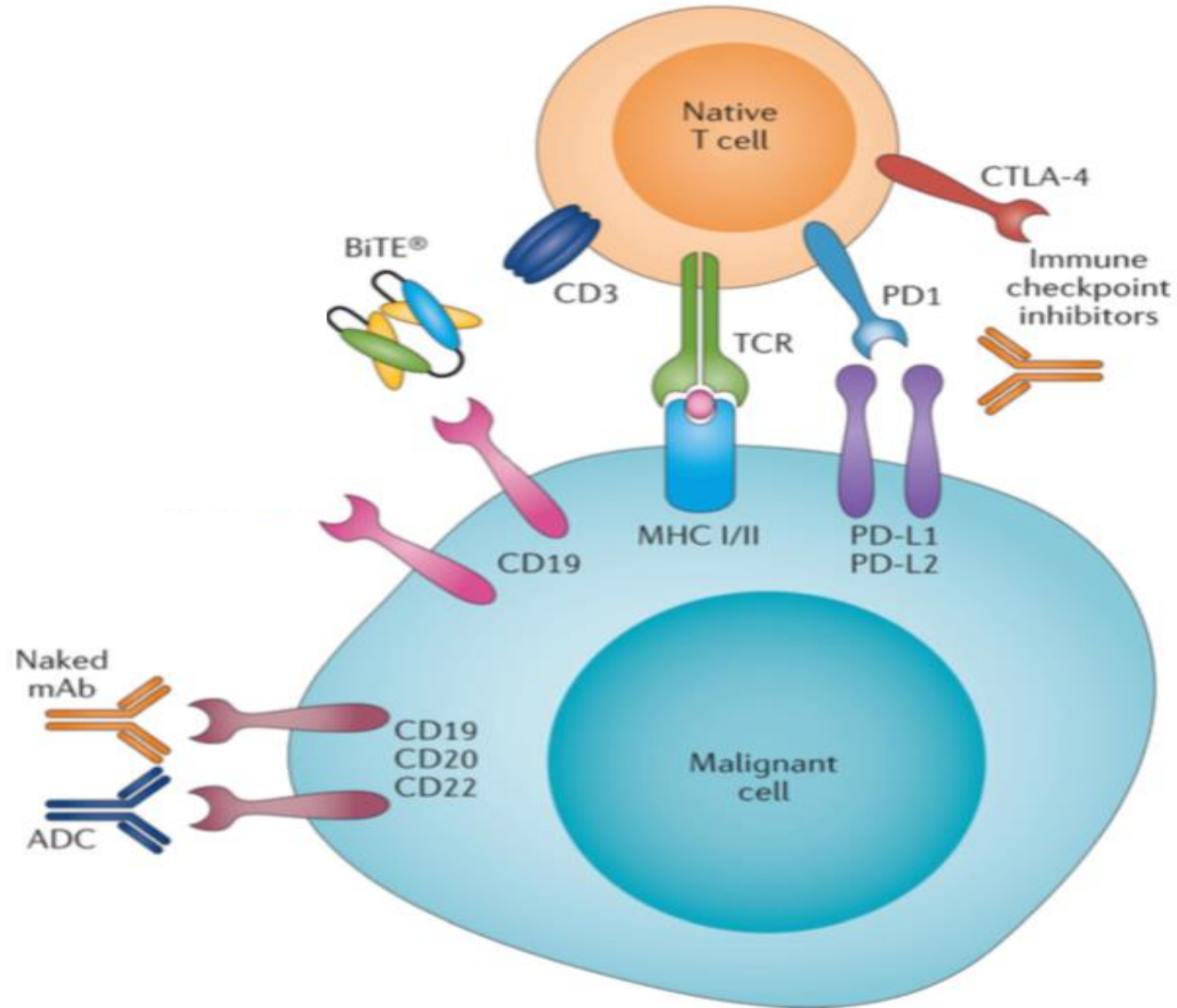
Take Home Messages

- Importance majeure des pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients ambulatoire en hématologie :
 - Dépistage des interactions médicamenteuses avec le traitement habituel
 - Aide à la compréhension du traitement et des effets indésirables
 - Augmentation de l'adhérence au traitement
 - Augmentation de l'efficacité du traitement

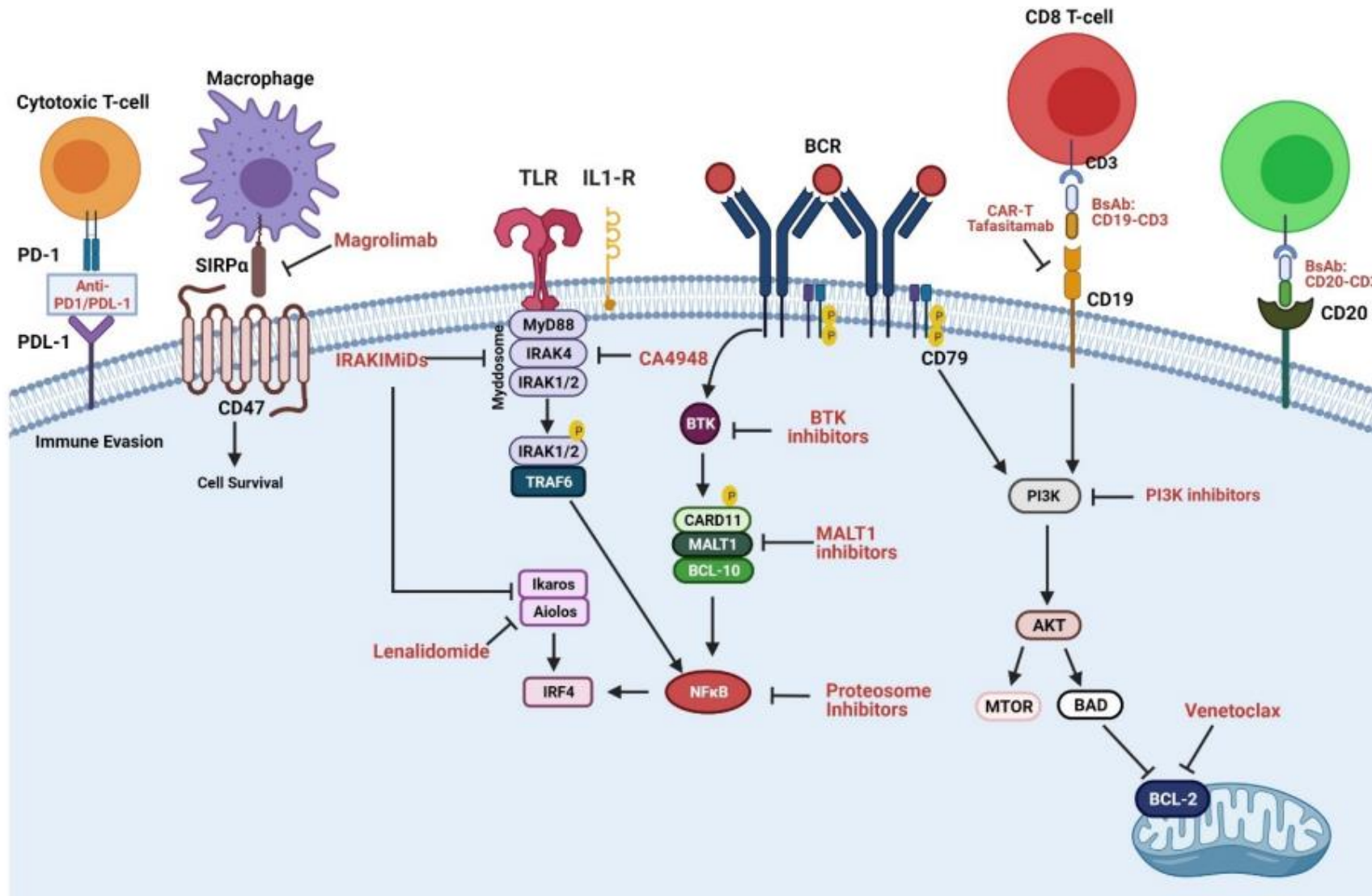
Merci pour votre attention !



Immunothérapie



Thérapie ciblée



CAR T-cells

