

# Effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique

JULIEN DEREME<sup>a</sup>, Dre AMANDINE SÉGOT<sup>a,b</sup>, NOEMY FRIEDRICH<sup>a,b</sup>, GERASIMOS TSILIMIDOS<sup>a,b</sup> et Dre SABINE BLUM<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 2175-81 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.850.2175

**Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) depuis leur autorisation de mise sur le marché en 2001, permettant aux patients d'obtenir une survie comparable à celle de la population générale. À ce jour, plusieurs générations d'ITK sont apparues, avec leurs effets secondaires respectifs. Leur prescription nécessite donc un suivi rapproché et pluridisciplinaire entre l'hématologue et l'interniste hospitalier, mais également le médecin généraliste, qui peut aussi être confronté à ces effets indésirables.**

## Recognizing and managing side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia

*Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have emerged as a paradigm-shifting therapeutic approach for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) following their regulatory approval in 2001. These agents have revolutionized the management of CML by significantly improving patient outcomes and enabling them to achieve near-normal life expectancies. Consequently, the utilization of TKI has become increasingly prevalent, accompanied by the recognition and management of their associated adverse effects. Given the expanding patient population receiving TKI therapy, it is imperative that hematologists, as well as general practitioners, assume the responsibility of closely and meticulously monitoring patients' treatment progress while effectively addressing the occurrence of any untoward effects.*

## INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie clonale caractérisée par la présence de la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11), connue sous le nom de chromosome de Philadelphie. Découverte en 1960 par Hungerford et Nowell, elle représente la première anomalie génétique directement liée à un cancer. Cependant, les traitements disponibles à l'époque étaient peu spécifiques. Des thérapies telles que le busulfan, les combinaisons de chimiothérapie et l'interféron alpha (IFN) ont été utilisées, mais ont montré peu d'efficacité en termes de survie globale.<sup>1</sup>

En 2001, une révolution thérapeutique a eu lieu avec l'introduction du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK),

l'imatinib (Glivec), pour le traitement de la LMC. Cette avancée majeure a considérablement amélioré la prise en charge des patients, augmentant le taux de survie à 5 ans jusqu'à 89% en 2006.<sup>2</sup> Ainsi, l'espérance de vie des patients atteints de LMC se rapproche de celle de la population générale, classant la maladie parmi les pathologies «chroniques» et entraînant une augmentation significative de sa prévalence.<sup>3</sup> Avant 1980, la LMC touchait 2,5 personnes pour 100 000, et ce chiffre devrait atteindre 30 personnes pour 100 000 d'ici 2030 (soit une augmentation de 12 fois).<sup>4</sup> Cette augmentation est attribuable au vieillissement de la population et à la réponse remarquable aux ITK.

En conséquence, les patients prennent des ITK pendant de nombreuses années, voire toute leur vie. Les médecins généralistes sont donc de plus en plus souvent confrontés à ces molécules et sont régulièrement en première ligne pour gérer les complications et les effets secondaires. La prise en charge de ces complications est particulièrement complexe chez les patients présentant déjà de multiples comorbidités et suivant plusieurs traitements médicamenteux.

Dans ce contexte, l'apparition d'un nouvel événement chez un patient sous traitement par ITK doit faire suspecter un effet indésirable du médicament dans le diagnostic différentiel. Les médecins doivent également informer leurs patients des effets secondaires potentiels du traitement et les encourager à signaler tout symptôme inhabituel dès son apparition.

## VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 82 ans, connu pour une cardiopathie ischémique et hypertensive est adressé en consultation en raison d'une neutrophilie importante. L'anamnèse et l'examen clinique sont peu conclusifs. Le bilan biologique retrouve des leucocytes à 28,7 G/l (neutrophiles 20,66 G/l, lymphocytes 1,72 G/l, monocytes 1,15 G/l, éosinophiles 0,29 G/l, basophiles 1,44 G/l), une hémoglobine à 173 g/l et des thrombocytes à 319 G/l. La ponction biopsie de moelle osseuse montre une cellularité très augmentée sans excès de blaste, avec quelques signes de dysplasie. La biologie moléculaire sur sang périphérique retrouve un transcrite de fusion MBCR-ABL (p210) détecté par RT-PCR quantitative (RT-qPCR) à un taux supérieur à 55% sur l'échelle internationale (BCR-ABL/ABL). L'oncogénomique médullaire confirme un caryotype 46, XY, t(9; 22)(q34; q11.2) et toutes les métaphases analysées par cytogénétique conventionnelle révèlent la translocation de

<sup>a</sup>Service et Laboratoire central d'hématologie, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, <sup>b</sup>Département médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1005 Lausanne  
julien.dereme@chuv.ch | amandine.segot@chuv.ch  
noemy.de-rossi@chuv.ch | gerasimos.tsilimidos@chuv.ch | sabine.blum@chuv.ch

Philadelphie (100%). Un CT cervico-thoraco-abdominal montre une splénomégalie à 13,5 cm. Le diagnostic de LMC en phase chronique, à bas risque selon Hasford, à risque intermédiaire selon Sokal, est donc retenu, avec indication à un traitement par ITK. Après réalisation d'un nouveau bilan cardiaque, un traitement d'imatinib est débuté à raison de 400 mg/jour, permettant d'obtenir une réponse hématologique complète à 3 mois (3,54% BCR-ABL par RT-qPCR). Malheureusement, le patient présente 4 mois plus tard une éruption maculo-papuleuse prurigineuse du dos. L'imputabilité de l'imatinib est retenue après la réalisation d'une biopsie dont le résultat est compatible avec une toxidermie médicamenteuse. Un relais par dasatinib est effectué. Un mois plus tard, le patient est hospitalisé en raison d'un épanchement pleural bilatéral compatible avec un transsudat. L'absence d'étiologie cardiaque retrouvée et l'évolution spontanément favorable des épanchements à l'arrêt de l'ITK plaident pour un épanchement pleural secondaire au dasatinib. Le bosutinib est alors introduit, d'abord à dose réduite (300 mg/jour) puis à 400 mg/jour (dose cible). Le traitement est bien toléré, sans récurrence d'épanchement pleural. Le suivi du transcrite BCR-ABL montre l'obtention puis la persistance d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5).

Philadelphie t(9;22)(q34;q11) résulte d'une translocation réciproque entre ces deux chromosomes, donnant naissance à une nouvelle protéine de fusion, BCR-ABL. À l'état physiologique, la protéine ABL-1 est une protéine à activité tyrosine kinase qui joue un rôle crucial dans la transduction du signal et la régulation de la croissance cellulaire. Elle est composée de plusieurs segments: deux domaines homologues SRC (SH2 et SH3) régulant la fonction tyrosine kinase, un domaine catalytique et une séquence myristoyl qui permet de relier ABL à son substrat (une protéine membranaire plasmique).<sup>5,6</sup> Le domaine SH3 exerce une activité régulatrice négative sur la fonction tyrosine kinase. La fusion de la protéine BCR à la partie N-terminale de ABL ajoute une longue séquence d'acides aminés à la partie SH2, perturbant ainsi la fonction inhibitrice de SH3.<sup>5,7</sup> Le résultat final est une augmentation de l'activité tyrosine kinase, ce qui entraîne l'implication de plusieurs voies du signal intracellulaire.<sup>7,8</sup>

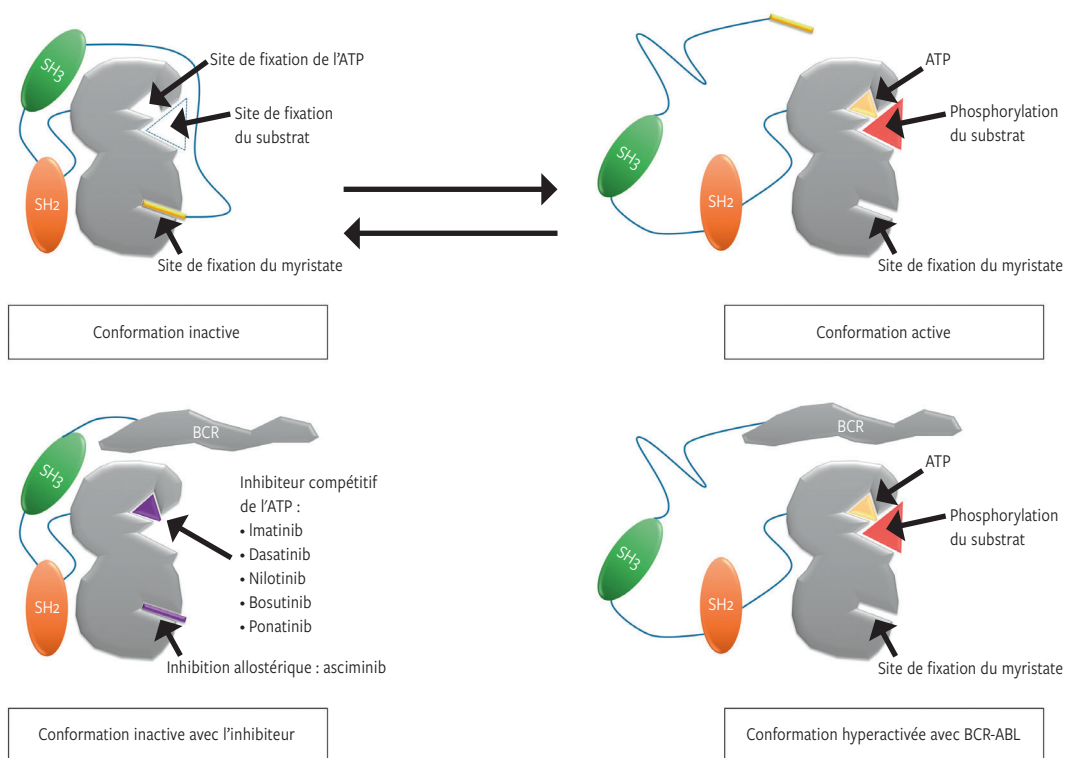
Les ITK entrent en compétition avec l'ATP sur le site de la tyrosine kinase, empêchant ainsi sa conversion en ADP et la phosphorylation de son substrat. Tous les ITK partagent le même mécanisme d'action, à l'exception de l'asciminib, qui agit comme un inhibiteur allostérique sans interférer sur le site de liaison de l'ATP. Le résidu myristoyl N-terminal d'ABL joue un rôle inhibiteur en maintenant le récepteur dans sa forme inactive. Lors de la fusion BCR-ABL, le résidu myristoyl est perdu au profit de BCR. L'asciminib se loge dans la poche initialement prévue pour le résidu myristoyl, entraînant ainsi un changement de conformation de l'ABL vers sa forme inactive (figure 1).<sup>9</sup>

**PATHOPHYSIOLOGIE ET PRINCIPE DU TRAITEMENT**

Le gène BCR est situé sur le bras long du chromosome 22 et code pour la protéine BCR, tandis que le gène ABL1 est situé sur le bras long du chromosome 9. Le chromosome de

**FIG 1** Conformations active et inactive du BCR-ABL

En conditions physiologique et pathologique.



Malheureusement, l'activité inhibitrice des ITK n'est pas spécifique à BCR-ABL. De nombreuses autres tyrosines kinases peuvent également être bloquées, entraînant des effets indésirables «hors cible». C'est le cas, par exemple, de cKIT, PDGFRa, PDGFRb, VEGFR, et de la famille des kinases SRC. Dans certains cas, ces effets hors cible peuvent être bénéfiques et permettent d'étendre les indications des ITK à d'autres pathologies, telles que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ou la mastocytose systémique. Cependant, certains effets indésirables hors cible comprennent l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire en raison de l'inhibition du VEGFR, des lésions endothéliales et péricapillaires via l'inhibition du PDGFR qui peuvent contribuer à des événements occlusifs artériels, ou une augmentation de la perméabilité vasculaire via les kinases SRC, suspectées d'être impliquées dans la physiopathologie des œdèmes et des épanchements.<sup>10</sup>

## PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

De façon générale, de nombreux effets indésirables sont communs à toutes les générations d'ITK, tels que la fatigue, les douleurs musculosquelettiques, les troubles gastro-intestinaux avec surtout des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Les cytopénies, fréquentes, nécessitent un monitoring rapproché, surtout à l'instauration du traitement. Les effets indésirables propres à chaque ITK sont discutés ci-après. La liste est non exhaustive, elle permet toutefois d'attirer l'attention sur les principaux points (tableaux 1 et 2).

### Imatinib

L'imatinib est un ITK de première génération. Lors de la première étude comparant l'imatinib à l'interféron et à la cytarabine, 12% des patients traités par imatinib ont présenté des effets indésirables majeurs, de grade 3 ou 4.<sup>11</sup> Parmi ceux-ci, on note surtout la présence d'œdèmes (surtout superficiels), présents dans 55% des cas.<sup>11</sup> Les effets cardiovasculaires (CV) sont relativement peu fréquents avec cette molécule comparativement aux autres ITK. Il est important de rappeler que très peu d'effets secondaires sévères apparaissent durant la première année de traitement, mais qu'ils peuvent survenir parfois bien à distance de l'instauration de l'imatinib.<sup>12</sup>

### Dasatinib

Le dasatinib est le premier ITK de deuxième génération à avoir été commercialisé. Même s'il a montré produire un meilleur taux de réponse moléculaire à trois mois (étude DASATION), il est lié à un taux d'effets secondaires majeurs comparable à celui de son prédécesseur (15%).<sup>13</sup> Son principal effet indésirable est l'épanchement pleural (28%),<sup>13</sup> qui représente aussi sa première cause d'arrêt. L'atteinte peut survenir tardivement après l'instauration du traitement, raison pour laquelle un suivi attentif est nécessaire. Le dasatinib est également un pourvoyeur d'hypertension artérielle pulmonaire, affectant 5% des patients après un an de traitement. Même si la plupart sont réversibles à l'arrêt du traitement, certains cas irréversibles ont été décrits.

### Nilotinib

Le nilotinib, comparé aux deux ITK ci-dessus, semble être associé à un risque CV plus important, qui est dose dépendant (étude ENESTnd). L'atteinte artérielle périphérique est décrite chez 2,5% des patients après traitement de nilotinib, alors qu'elle n'est pas retrouvée chez ceux sous imatinib.<sup>14</sup> Il en va de même pour les ischémies myocardiques, deux fois plus fréquentes chez les patients sous nilotinib (2,8%). Toujours selon cette étude, le score de Framingham semble avoir une bonne valeur pour prédire le risque de développement d'un événement CV. Une stratification du risque CV est importante et doit, au besoin, aiguiller vers une alternative thérapeutique.

### Bosutinib

Le bosutinib, ITK de deuxième génération, a un profil de toxicité différent, avec des troubles gastro-intestinaux au premier plan, chez près de 80% des patients (étude Bfore). Parmi ceux-ci, on note des diarrhées dans 75% des cas et des nausées et vomissements (respectivement 37 et 20%).<sup>15</sup> Un traitement symptomatique (agents anti-diarrhéiques, éviction de la nourriture grasse ou de l'alcool et hydratation profuse), devrait être débuté dès l'apparition des symptômes, voire au début du traitement afin d'améliorer son adhérence (tout en tenant compte des interactions médicamenteuses). Les éruptions cutanées sont également classiques pour cet ITK, mais parfois difficiles à diagnostiquer, avec des manifestations très diverses (érythème prurigineux ou non, dermite acnéiforme, eczéma, etc.).

### Ponatinib

Le ponatinib, ITK de troisième génération, se caractérise surtout par son efficacité thérapeutique, en présence de certaines mutations conférant une résistance aux autres ITK (typiquement la mutation T315I). Toutefois, son profil de sécurité est moins bon, caractérisé par des toxicités plus fréquentes que ses prédécesseurs, avec plus de 40% d'effets indésirables (tous grades confondus). Dans l'étude PACE, on observe, par ordre de fréquence, un rash (47%), des douleurs abdominales (46%), une thrombocytopénie (46%), des céphalées (43%), une xérose cutanée (42%) et une constipation (41%).<sup>16</sup> Le ponatinib est également connu pour son risque CV (le plus important parmi les ITK) avec 31% des patients qui développent un événement artériel sur 5 ans. Ce risque semble être directement proportionnel au nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) présents avant l'instauration du traitement (avec un risque relatif de 2,2 à partir de 2 FRCV). La recherche de ces FRCV doit être systématique. Le cas échéant, une alternative thérapeutique doit être envisagée.

### Asciminib

L'asciminib, récemment autorisé par Swissmedic (2022) a montré d'excellentes efficacité et tolérance en 3<sup>e</sup> ligne ou plus. L'étude ASCSEMBL a comparé l'asciminib au bosutinib après échec de minimum deux autres ITK.<sup>17</sup> Le taux d'effets indésirables semble moindre, avec une interruption du traitement dans seulement 5,8% des cas (comparé à 21% dans le groupe bosutinib). L'asciminib semble mieux supporté sur le

**TABLEAU 1**

**Caractéristiques principales des différents inhibiteurs de tyrosine kinase validés dans la LMC**

Le tableau ne concerne pas les phases accélérées ou blastiques, ni les indications et posologies pour la LLA-B ph+.

<sup>a</sup>CAVE le métabolite de l'imatinib est actif et a une demi-vie de 40 heures. Les autres ITK n'ont pas de métabolite actif (le métabolite du bosutinib a une activité négligeable et celui du ponatinib est 4 fois moins actif); <sup>b</sup>CAVE pas de prise alimentaire 2 heures avant et 1 heure après la prise du nilotinib; <sup>c</sup>Diminution posologique une fois la réponse moléculaire atteinte ou <sup>d</sup>répartition en deux doses de 40 mg à 12 heures d'intervalle; <sup>e</sup>Ginseng, millepertuis.

ABI: index bras/cheville; Anti-H2: antihistaminiques H2; ARG: ABL-related gene; BCR: breakpoint cluster region protein; c-Kit: proto-oncogène codant pour la protéine du récepteur tyrosine kinase; ETT: échographie transthoracique; FGFR: récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes; FLT3: Fms-like tyrosine kinase 3 (un membre de la famille des récepteurs des tyrosine kinase de classe III qui comprend c-Kit, c-fms et les PDGFR); FRCV: facteur de risque cardiovasculaire; FSC: formule sanguine complète; HbA1c: hémoglobine glyquée; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; IPP: inhibiteur de la pompe à protons; LMC: leucémie myéloïde chronique; PDGFR: récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes; SRC: proto-oncogènes codant des tyrosine kinase SRC; VEGFR: récepteur du facteur de croissance endothélial; UGT2B7: UDP-glucuronosyltransférase 2B7.

Génération	Molécule	Mécanisme d'action	Utilisation validée en 1 <sup>re</sup> ligne	Posologie	Nombre de prises par jour	Demi-vie (médiane d'élimination)	Métabolisme	Interactions	Bilan préthérapeutique	Effets hors-cible suspects	Principaux effets indésirables spécifiques
1 <sup>re</sup>	Imatinib (Glivec et autres)	Compétition avec l'ATP sur le site kinase de BCR	Oui	400 mg	1	18 heures <sup>a</sup>	Hydroxylation par le CYP3A4, N-oxydation par l'enzyme FMO3 et glucuronon-conjugaison	Antidépresseurs (fluoxétine, citalopram), antiarythmiques (amiodarone), antifongiques, phytothérapie <sup>e</sup>	FSC, fonctions hépatique et rénale	c-Kit, PDGFR, ARG	Cytopénies, œdèmes superficiels, douleurs musculosquelettiques
2 <sup>e</sup>	Dasatinib (Sprycel et autres)	Compétition avec l'ATP sur le site kinase de BCR	Oui	100 mg	1	5-6 heures	Hydroxylation par le CYP3A4, N-oxydation par l'enzyme FMO3 et glucuronon-conjugaison	IPP et anti-H2, antidépresseurs (fluoxétine, citalopram), antiarythmiques (amiodarone), antibiotiques (fluoroquinolones et clarithromycine), antifongiques, phytothérapie <sup>e</sup>	FSC, fonctions hépatique et rénale, ETT avec recherche HTAP	c-Kit, PDGFR, SRC	Épanchement pleural, HTAP
2 <sup>e</sup>	Nilotinib (Tasigna)	Compétition avec l'ATP sur le site kinase de BCR	Oui	300 mg	2 <sup>b</sup>	17 heures	Déméthylation et hydroxylation par le CYP3A4		FSC, fonctions hépatique et rénale, bilan des FRCV (anamnèse CV, HbA1c, bilan lipidique, IMC, TA), score Framingham	c-Kit, PDGFR	Ischémie myocardique, artériopathie périphérique, pancréatite
2 <sup>e</sup>	Bosutinib (Bosulif)	Compétition avec l'ATP sur le site kinase de BCR	Non	400 mg	1	34 heures	Par le CYP3A4 et les enzymes mono-oxydase contenant de la flavine (FMO1, FMO3 et FMO5)		FSC, fonctions hépatique et rénale	SRC	Rash cutané, troubles gastro-intestinaux, atteinte hépatique, thrombocytopenie
3 <sup>e</sup>	Ponatinib (Iclusig)	Compétition avec l'ATP sur le site kinase du BCR	Non	45 mg <sup>c</sup>	1	20-30 heures	Par des sérases et/ou des amidases et par le CYP3A4	IPP, antidépresseurs (fluoxétine, citalopram), antiarythmiques (amiodarone), antifongiques, phytothérapie <sup>e</sup>	FSC, fonctions hépatique et rénale, bilan des FRCV (anamnèse CV, HbA1c, bilan lipidique, IMC, TA), score de Framingham, ± ABI	VEGFR, SRC, FGFR, PDGFR, FLT3	Complications cardiovasculaires, rash cutané, thrombocytopenie
4 <sup>e</sup>	Asciminib (Scemblix)	Inhibition allostérique (poche myristil de l'ABL)	Non	80 mg	1 <sup>d</sup>	5,2 heures	Oxydation médiée par le CYP3A4 et glucuronidation médiée par l'UGT2B7 et l'UGT2B17	IPP et anti-H2, antidépresseurs (fluoxétine, citalopram), antiarythmiques (amiodarone), antibiotiques (fluoroquinolones et clarithromycine), antifongiques, phytothérapie <sup>e</sup>	FSC, fonctions hépatique et rénale, ± FRCV	?	Thrombocytopenie, neutropénie, rash, ± complications cardiovasculaires

**TABLEAU 2 Incidence des effets secondaires (%) des ITK disponibles sur le marché en Suisse**

Pourcentage exprimé par couleur.

1 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Cases blanches: données inexistantes, insuffisantes ou insuffisamment précises; ITK: inhibiteurs de tyrosine kinase.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
<b>Effets indésirables hématologiques</b>						
Neutropénie	52	65	43	17	20	22
Neutropénie sévère (G3/4)	18	29	10	15	17	18
Anémie	50	90	38	15	20	10
Anémie sévère	5	12	3	4	10	1
Thrombocytopénie	49	70	48	27	46	29
Thrombocytopénie sévère	9	21	10	9	35	22
Saignement	21					
Saignement sévère	1					
<b>Effets indésirables généraux</b>						
Fatigue	18	8	11	9	30	10
Asthénie	6			1		6
Céphalées	16	12	14	13	43	16
Fièvre	13			8	26	3
Insomnie	12			1		5
Dépression	10					
Alopécie	4		8			
<b>Effets indésirables vasculaires</b>						
Hypertension artérielle	11	0		7	37	12
Bradycardie	0			2		
QT prolongation	4	1		2		
Événement vasculaire (tout)	3	4	15	8	16	
Angor	0		1	3		
Ischémie myocardique	0		7	2		
Événement cérébrovasculaire	1	2	3	1	13	
Événement vasculaire périphérique	2	0	5	2	14	
Événement thromboembolique veineux					6	
<b>Effets indésirables gastro-intestinaux (GI)</b>						
Tous troubles GI confondus	62			80		
Mucite	3					
Douleur abdominale	27			15	46	5
Nausées	34	8	11	42	29	12
Vomissements	15	5	5	23	19	7
Diarrhée	28	22	8	73	20	12
Perturbation des tests hépatiques (toutes)	29			44		
Élévation des ASAT	15		40	23		4
Élévation des ALAT	13		66	31		4
Élévation de la bilirubine	6		53	6		
Élévation de la lipase	11		24		27	5
<b>Effets indésirables cutanés</b>						
Rash	27	11	31	31	47	7
Rash maculopapulaire	6			5		
Rash prurigineux/prurit	4		15	5		5
Dermatite acnéiforme	1			3		
Peau sèche				8	42	2
Eczéma	3			3		
<b>Effets indésirables musculosquelettiques</b>						
Arthralgie	23			10	33	9
Myalgie	15	6	10	5	24	
Douleurs aux extrémités	15			8	24	6
Douleurs musculosquelettiques	18	11		5		
Crampes	31		7	4		
Douleurs osseuses	7			3		
<b>Effets indésirables métaboliques</b>						
Hyperglycémie	20		36			
<b>Cédèmes et épanchement</b>						
Cédème périphérique	15		5	5		6
Cédème superficiel	46	12				
Cédème périorbitaire	14		0	2		
Épanchement pleural	1	15		5		

 (Adapté de réf.<sup>12,13,16,17,21-23</sup>).

plan gastro-intestinal que le bosutinib. Sur le plan CV, 3,2% des patients ont présenté un événement artériel durant l'étude, mais ils présentaient déjà plusieurs FRCV. D'autres études sont attendues, afin d'affiner les données de comparaison avec les autres ITK et de connaître le profil de tolérance au long cours.

## MODIFICATIONS DE DOSE ET ARRÊT DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Que ce soit en raison d'une interaction médicamenteuse ou d'un effet indésirable, une diminution de la posologie des ITK est une option envisageable. Plusieurs études ont prouvé la persistance de leur efficacité sur la réponse moléculaire, malgré une diminution de dose. C'est le cas par exemple de l'imatinib<sup>18</sup>. En ce qui concerne le dasatinib, une diminution de dose permettrait de diminuer le risque d'épanchement pleural (6%) pour une efficacité similaire.<sup>19</sup>

De plus en plus de centres proposent actuellement un dosage sérique des différents ITK. Cette analyse permet également de rechercher un surdosage en cas de polymorphisme métabolique et/ou d'interaction et ainsi d'adapter la posologie en conséquence.

À noter encore qu'un dosage sérique est également préconisé en cas de réponse insuffisante à trois mois de traitement,<sup>20</sup> à la recherche d'un trouble de compliance, ou chez un métaboliseur rapide.

## CONCLUSION

Une surveillance régulière des effets du traitement est essentielle pour détecter rapidement une éventuelle complication et assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients atteints d'une LMC traités par ITK. La prise en charge des

effets indésirables liés aux ITK est un aspect important dans le suivi de ces patients. Ceux-ci peuvent être divers et variés et atteindre tous les systèmes. Il est par conséquent essentiel d'être attentif à la survenue de ces effets indésirables potentiels et de prendre les mesures appropriées pour les gérer, en collaboration étroite avec les hématologues, les internistes hospitaliers et les généralistes.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### ORCID ID

J. Dereme: <https://orcid.org/0009-0007-7840-2033>

A. Segot: <https://orcid.org/0000-0003-2408-3579>

N. Friedrich: <https://orcid.org/0000-0001-6928-0889>

G. Tsilimidos: <https://orcid.org/0000-0002-0416-8420>

S. Blum: <https://orcid.org/000-0003-2275-3081>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'augmentation de la prévalence des leucémies myéloïdes chroniques et des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) nécessite une bonne connaissance de ces derniers, et encore plus de leurs effets secondaires.
- Chaque ITK possède ses propres effets indésirables probablement liés à des actions hors-cible, mais beaucoup d'entre eux sont communs. Les complications CV du bosutinib et du ponatinib sont fréquentes, d'où la nécessité de stratifier le risque CV chez tous les patients avant l'introduction d'un ITK.
- Les complications peuvent survenir à tout moment, sans lien temporel direct avec le début du traitement. Ainsi, tout nouvel événement chez un patient sous ITK doit faire considérer son imputabilité dans le diagnostic différentiel.

1 \*Hehlmann R. CML-Where do we stand in 2015? *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(Suppl. 2):103-5. DOI: 10.1007/s00277-015-2331-1.

2 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2408-17. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.

3 Daskalakis M, Feller A, Noetzi J, et al. Potential to Improve Therapy of Chronic Myeloid Leukemia (CML), Especially for Patients with Older Age: Incidence, Mortality, and Survival Rates of Patients with CML in Switzerland from 1995 to 2017. *Cancers.* 2021 Dec;13(24):6269. DOI: 10.3390/cancers13246269.

4 \*Delord M, Foulon S, Cayuela JM, Rousselot P, Bonastre J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. *Leuk Res.* 2018 Jun;69:94-9. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.04.008.

5 Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999 Jul 15;341(3):164-72. DOI: 10.1056/NEJM199907153410306.

6 \*\*Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic

myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1084-6. DOI: 10.1056/NEJM200104053441409.

7 Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003 Oct 9;349(15):1451-64. DOI: 10.1056/NEJMra020777.

8 Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2005 Mar;5(3):172-83. DOI: 10.1038/nrc1567.

9 \*Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2315-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328.

10 \*\*Yoshifuji K, Sasaki K. Adverse events and dose modifications of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Front Oncol.* 2022 Oct 6;12:1021662. DOI: 10.3389/fonc.2022.1021662.

11 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003

*N Engl J Med.* 2003 Mar 13;348(11):994-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.

12 Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):917-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.

13 Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 10;34(20):2333-40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.

14 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016 May;30(5):1044-54. DOI: 10.1038/leu.2016.5.

15 Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1825-33. DOI: 10.1038/

s41375-022-01589-y.

16 Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018 Jul 26;132(4):393-404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086.

17 Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKI. *Blood.* 2021 Nov 25;138(21):2031-41. DOI: 10.1182/blood.2020099984.

18 Cervantes F, Correa JG, Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol.* 2017 Jan;96(1):81-5. DOI: 10.1007/s00277-016-2839-z.

19 \*Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2020 Jan 1;126(1):67-75. DOI: 10.1002/cncr.32504.

20 \*Miura M. Therapeutic drug monitoring

of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(5):645-54. DOI: 10.1248/bpb.b15-00103.  
21 Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic

Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 20;36(3):231-7.  
22 Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia

in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012 Oct;26(10):2197-203. DOI: 10.1038/leu.2012.134.  
23 Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in

first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2015 Sep;100(9):1146-50.

\* à lire

\*\* à lire absolument