

**UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE**

ANNÉE 2013

N° 011

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 9 Juillet 2013

Par Mlle Pauline **QUILLET**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 6 mai 1987 tient lieu de :

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**CARACTÉRISATION DES PROFILS D'EFFETS
INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE
INDIQUÉS DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE :**

**Étude à partir de la Base nationale de Pharmacovigilance
et des données de la littérature**

Président : Mme PLESSARD Sylvie, Professeur des Universités, Pharmacien Hospitalier, CHU Nantes.

Directeur de thèse : Mme LAINÉ-CESSAC Pascale, Praticien Hospitalier, Médecin, CHU Angers.

Membres du Jury :

M. FAURE Sébastien, Maître de Conférences des Universités, Pharmacien, CHU Angers.

Mme LAGARCE Laurence, Praticien Hospitalier, Pharmacien, CHU Angers.

Mme EFTEKHARI Pirayeh, Praticien Hospitalier, Médecin, APHP.

Remerciements

À mon Directeur de thèse,

Mme Pascale Lainé-Cessac, Responsable du Centre régional de Pharmacovigilance d'Angers

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et toute ma gratitude pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre gentillesse.

À mon Président de jury,

Mme le Professeur Sylvie Piessard

et aux assesseurs de cette thèse,

Mme Laurence Lagarce, Mme Pirayeh Eftekhari et M. Sébastien Faure

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

À l'ensemble de l'équipe de Pharmacovigilance d'Angers,

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir fait découvrir et donné goût à cette discipline qui me tient désormais particulièrement à cœur.

Mais aussi...

À Maman, toujours souriante et patiente, attentive et de bon conseil, qui sait trouver les mots ou réchauffer le cœur à grand renfort de madeleines,

À Papa, discret mais toujours présent et sensible, pour nos retrouvailles du vendredi soir gare sud,

À Pierre-Marc, pour tous nos moments de complicité partagés,

À Jean-Baptiste, Grand-Mère, Brigitte, ma famille et mes amis,

Pour vous tous qui m'avez apporté votre soutien, votre enthousiasme et votre écoute,

Merci

Table des matières

Table des illustrations.....	6
Liste des abréviations.....	7
INTRODUCTION.....	8
1 LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE.....	10
1.1 Physio-pathologie.....	10
1.1.1 Aspects moléculaires.....	10
1.1.2 Aspects cellulaires.....	11
1.1.2.1 Prolifération.....	11
1.1.2.2 Adhésion.....	12
1.1.2.3 Instabilité génétique.....	13
1.2 Diagnostic.....	13
1.2.1 Critères cliniques.....	13
1.2.2 Critères biologiques.....	13
1.3 Evolution et pronostic.....	14
2 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	16
2.1 Thérapie ciblée appliquée à la LMC.....	16
2.1.1 Historique.....	16
2.1.2 Le modèle des inhibiteurs de tyrosine kinase.....	16
2.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans la LMC.....	18
2.2.1 Imatinib (Glivec®, Novartis).....	18
2.2.1.1 Données pharmacodynamiques et indications.....	18
2.2.1.2 Données pharmacocinétiques.....	19
2.2.2 Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb).....	21
2.2.2.1 Données pharmacodynamiques et indications.....	21
2.2.2.2 Données pharmacocinétiques.....	22
2.2.3 Nilotinib (Tasigna®, Novartis).....	23
2.2.3.1 Données pharmacodynamiques et indications.....	23
2.2.3.2 Données pharmacocinétiques.....	25
2.3 Efficacité de la thérapie ciblée.....	26
2.3.1 Evaluation de la réponse thérapeutique.....	26
2.3.2 Facteurs de non-réponse au traitement.....	27
2.3.2.1 Mécanismes de résistance.....	27
2.3.2.2 Interactions pharmacocinétiques.....	29
2.3.2.3 Mauvaise observance.....	30
2.3.3 Stratégie thérapeutique.....	31
3 RECUEIL DES EFFETS INDÉSIRABLES NOTIFIÉS.....	34
3.1 Le système de Pharmacovigilance en France.....	34
3.1.1 Organisation et missions du système de Pharmacovigilance.....	34
3.1.2 Présentation de la méthode d'imputabilité française.....	35

3.2	Méthodologie de l'étude.....	36
3.2.1	Qualification de l'étude.....	36
3.2.2	Modalités de recueil des données.....	36
3.2.2.1	Critères de sélection.....	36
3.2.2.2	Critères d'exclusion.....	36
3.2.2.3	Variables analysées.....	37
3.2.2.4	Réimputation des cas retenus.....	38
3.2.3	Analyse biostatistique des données.....	38
3.2.3.1	Méthode statistique.....	38
3.2.3.2	Degré de signification statistique retenu.....	38
3.2.4	Recherche bibliographique.....	38
4	ANALYSE DES EFFETS INDÉSIRABLES NOTIFIÉS.....	39
4.1	Caractéristiques des notifications analysées.....	39
4.1.1	Courbes de notification.....	39
4.1.2	Populations.....	39
4.1.3	Traitements.....	40
4.2	Analyse descriptive des effets indésirables notifiés.....	40
4.2.1	Imatinib.....	40
4.2.1.1	Bilan des effets indésirables notifiés.....	40
4.2.1.2	Effets indésirables attendus.....	42
4.2.1.3	Effets indésirables inattendus.....	44
4.2.2	Dasatinib.....	46
4.2.2.1	Bilan des effets indésirables notifiés.....	46
4.2.2.2	Effets indésirables attendus.....	48
4.2.2.3	Effets indésirables inattendus.....	49
4.2.3	Nilotinib.....	51
4.2.3.1	Bilan des effets indésirables notifiés.....	51
4.2.3.2	Effets indésirables attendus.....	53
4.2.3.3	Effets indésirables inattendus.....	54
4.3	Analyse comparative des effets indésirables notifiés.....	55
4.3.1	Différences statistiquement significatives entre ITK.....	56
4.3.1.1	Imatinib.....	57
4.3.1.2	Dasatinib.....	58
4.3.1.3	Nilotinib.....	58
4.3.2	Différences non statistiquement significatives entre ITK.....	60
4.4	Discussion de la méthode.....	63
5	CARACTÉRISATION DES PROFILS D'EFFETS INDÉSIRABLES.....	65
5.1	Effets indésirables de classe.....	65
5.1.1	Myélosuppression.....	65
5.1.2	Affections cutanées.....	67
5.1.3	Insuffisance cardiaque.....	68
5.1.4	Insuffisance rénale.....	69
5.1.5	Affections thyroïdiennes.....	70

5.1.6	Affections digestives et hépato-biliaires.....	70
5.1.7	Neuropathies périphériques.....	71
5.2	Effets indésirables spécifiques.....	72
5.2.1	Imatinib.....	72
5.2.1.1	Œdèmes superficiels.....	72
5.2.1.2	Affections musculo-squelettiques.....	73
5.2.1.3	Affections psychiatriques.....	75
5.2.1.4	Atteintes tumorales.....	75
5.2.2	Dasatinib.....	77
5.2.2.1	Epanchements pleuraux.....	77
5.2.2.2	Hypertension artérielle pulmonaire.....	78
5.2.3	Nilotinib.....	79
5.2.3.1	Allongement de l'intervalle QT.....	79
5.2.3.2	Perturbations métaboliques.....	80
5.2.3.3	Événements ischémiques.....	81
5.2.3.4	Hyperlipasémie et pancréatite aiguë.....	83
5.2.3.5	Hyperbilirubinémie.....	84
5.3	Gestion des effets indésirables.....	85
5.3.1	Recommandations générales.....	85
5.3.2	Recommandations spécifiques.....	87
5.3.2.1	Imatinib.....	87
5.3.2.2	Dasatinib.....	87
5.3.2.3	Nilotinib.....	87
5.3.2.4	Réactions d'intolérance croisée.....	88
	CONCLUSION.....	89
	BIBLIOGRAPHIE.....	92
	ANNEXES.....	98

Liste des Annexes :

Annexe I	: Principales cibles pharmacologiques des ITK indiqués dans la LMC.....	98
Annexe II	: Principales interactions pharmacocinétiques des ITK indiqués dan la LMC.....	98
Annexe III	: Exemple de « Fiche dense » enregistrée dans la BNPV.....	99
Annexe IV	: Méthode d'imputabilité française : Détermination de l'imputabilité intrinsèque.....	100
Annexe V	: Classification par « System Organ Class ».....	101
Annexe VI	: Section « Effets indésirables » du RCP du Glivec®.....	102
Annexe VII	: Section « Effets indésirables » du RCP du Sprycel®.....	106
Annexe VIII	: Section « Effets indésirables » du RCP du Tassigna®.....	114
Annexe IX	: Synthèse des effets indésirables notifiés sous Imatinib en France.....	122
Annexe X	: Evaluation de la sévérité de la toxicité hématologique (Score OMS).....	127
Annexe XI	: Synthèse des effets indésirables notifiés sous Dasatinib en France.....	128
Annexe XII	: Synthèse des effets indésirables notifiés sous Nilotinib en France.....	130
Annexe XIII	: Gestion des effets indésirables de l'Imatinib, du Dasatinib et du Nilotinib.....	132

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Réarrangement chromosomique Ph caractéristique de la LMC	10
Figure 2 : Oncoprotéine p210 Bcr-Abl.....	11
Figure 3 : Principales voies de signalisation cellulaire modulées par Bcr-Abl.....	12
Figure 4 : Mécanisme d'action de l'Imatinib.....	17
Figure 5 : Structure chimique de l'Imatinib.....	18
Figure 6 : Structure chimique du Dasatinib.....	21
Figure 7 : Structure chimique du Nilotinib.....	24
Figure 8 : Mécanismes de résistance au traitement par ITK.....	28
Figure 9 : Critères de choix du traitement par ITK	31
Figure 10 : Méthodologie de l'étude.....	36
Figure 11 : Courbes de notification des effets indésirables sous ITK entre 2002 et 2012	39
Figure 12 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Imatinib par SOC	41
Figure 13 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Dasatinib par SOC.....	47
Figure 14 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Nilotinib par SOC.....	52
Figure 15 : Voies de signalisation impliquées dans le remodelage osseux sous Imatinib	74

Tableaux

Tableau I : Caractéristiques biologiques des trois phases de la LMC.....	15
Tableau II : Critères d'évaluation de la réponse au traitement par ITK dans la LMC.....	26
Tableau III : Réponse cytogénétique, moléculaire et progression sous ITK.....	32
Tableau IV : Répartition des notifications et des effets indésirables notifiés par ITK.....	39
Tableau V : Caractéristiques démographiques des patients traités par ITK dans l'étude.....	40
Tableau VI : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Imatinib.....	41
Tableau VII : Répartition des effets indésirables notifiés sous Imatinib par gravité et caractère attendu... 42	42
Tableau VIII : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Dasatinib.....	47
Tableau IX : Répartition des effets indésirables notifiés sous Dasatinib par gravité et caractère attendu 48	48
Tableau X : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Nilotinib	52
Tableau XI : Répartition des effets indésirables notifiés sous Nilotinib par gravité et caractère attendu.. 53	53
Tableau XII : Principales caractéristiques des effets indésirables notifiés sous ITK.....	56
Tableau XIII : Taux de notification des effets indésirables avec différence statistique entre ITK.....	56
Tableau XIV : Taux de notification des événements ischémiques enregistrés sous ITK	59
Tableau XV : Taux de notification des atteintes hépato-biliaires et pancréatiques enregistrées sous ITK... 60	60
Tableau XVI : Taux de notification des effets indésirables sans différence statistique entre ITK.....	60
Tableau XVII : Nombres et types d'atteintes tumorales notifiées sous ITK	62
Tableau XVIII : Taux de notification des insuffisances cardiaques et des arythmies enregistrées sous ITK . 63	63
Tableau XIX : Gestion des effets indésirables hématologiques des ITK	85

Liste des abréviations

AbI : Abelson murine leukemia
ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
AUC : Aire sous courbe
AVC : Accident vasculaire cérébral
Bcr : Breakpoint cluster region
BCRP : Breast cancer resistance protein
BNPV : Base nationale de Pharmacovigilance
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CRPV : Centre régional de Pharmacovigilance
CYP450 : Cytochrome P450
DASASION : Dasatinib *versus* Imatinib study in treatment-naive CML patients
DDR : Récepteur à domaine discoïdine
DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EI : Effet indésirable
EMA : Agence européenne des médicaments
ENESTnd : Evaluating Nilotinib efficacy and safety in clinical trials – Newly diagnosed patients
EPH : Ephrine
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence
GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IC50 : Concentration inhibitrice médiane
IDM : Infarctus du myocarde
IFN : Interféron
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRIS : International randomized study of Interferon and STI571
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
LAL : Leucémie aiguë lymphoïde
LED : Lupus érythémateux disséminé
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LMC-PA : Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée
LMC-PB : Leucémie myéloïde chronique en phase blastique
LMC-PC : Leucémie myéloïde chronique en phase chronique
PDGF-R : Platelet derived growth factor-receptor
Pgp : Glycoprotéine P
Ph : Philadelphie
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RE : Réticulum endoplasmique
ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène
RT-PCR : Réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse
SCA : Syndrome coronarien aigu
SOC : System organ class
UGT : Uridine diphosphate-glucuronosyltransférase

INTRODUCTION

Initialement décrite par Bennett en 1845, la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs. Elle se caractérise par l'expansion clonale de progéniteurs hématopoïétiques sans blocage de maturation, prédominant sur la lignée granuleuse. La LMC est une maladie rare. En France, elle concerne près de 8000 patients et son incidence est estimée entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants, soit 600 à 700 nouveaux cas par an. Elle représente environ 15 % des leucémies nouvellement diagnostiquées chez l'adulte (1). La LMC peut survenir à tout âge mais affecte principalement les adultes de plus de 50 ans, avec une discrète prédominance masculine (2).

Jusqu'à la fin des années 1990, la survie médiane des patients atteints de LMC était estimée à 5 ans. Le principal traitement curatif était représenté par l'allogreffe de moelle osseuse, réservée aux patients jeunes disposant d'un donneur compatible, et grevée d'une mortalité initiale de 20 à 40 % (3). Au début des années 2000, le développement d'une thérapie ciblée par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a permis l'amélioration spectaculaire du taux de survie des patients traités pour LMC. L'Imatinib, chef de file des ITK indiqués dans la LMC, puis le Dasatinib et le Nilotinib, ITK de 2^{ème} génération, sont devenus, en quelques années, le traitement de référence chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique. Plusieurs études cliniques sont en cours pour déterminer si les patients en rémission peuvent espérer arrêter définitivement leur traitement par ITK. Cependant, les premiers résultats publiés sont contrastés et ne permettent pas d'identifier de façon significative les facteurs de risque de rechute à l'arrêt du traitement (4). A ce jour et jusqu'à preuve du contraire, le traitement par ITK doit donc être considéré comme un traitement à vie.

L'efficacité pharmacologique des ITK est concentration-dépendante (5). Ainsi, la bonne observance du traitement par ITK représente l'un des paramètres fondamentaux pour l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide et durable et l'amélioration de la survie globale. Parmi les facteurs de non-observance mis en évidence chez les patients traités, la survenue d'effets indésirables responsables d'une altération de la qualité de vie figure en bonne place. En effet, même si l'ère de la thérapie ciblée met à disposition un arsenal thérapeutique globalement mieux toléré que la chimiothérapie conventionnelle, les expériences cliniques ont démontré que les ITK ne sont pas dénués d'effets indésirables. Il convient donc d'identifier les effets indésirables susceptibles de compromettre le succès thérapeutique des ITK, afin de prévenir et de limiter leur fréquence et leur gravité chez les patients traités.

Pour établir le profil d'effets indésirables, dit « profil de tolérance », d'un médicament, il est nécessaire de prendre en compte les données pharmacologiques, précliniques et cliniques. Toutefois, les essais cliniques menés avant la commercialisation du médicament sont principalement conçus pour mettre en évidence l'efficacité des traitements mais sont souvent mal adaptés à la détection des effets indésirables, notamment pour les effets peu fréquents et de survenue tardive. Dans ce contexte, il importe également de suivre le médicament après sa commercialisation, en recueillant les effets indésirables observés dans des conditions réelles d'utilisation, chez un grand nombre de

patients non sélectionnés. La collecte de ces données est organisée par le système de Pharmacovigilance et leur exploitation est essentielle pour la détection d'effets indésirables graves et inattendus, et pour la comparaison des profils de tolérance entre molécules d'une même classe thérapeutique.

Les trois ITK ont fait la preuve d'une efficacité thérapeutique similaire chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique, sans différence significative concernant le taux de survie globale. Ainsi, le choix entre l'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib comme traitement de 1^{ère} ligne est désormais guidé par les facteurs individuels propres à chaque patient (comorbidités, style de vie...) (1).

Afin d'améliorer la connaissance et la maîtrise du profil de tolérance des ITK, une étude des données de Pharmacovigilance a été conduite sur l'ensemble des effets indésirables notifiés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib chez les patients traités pour LMC, depuis leur commercialisation en France jusqu'au 31 Décembre 2012. Dans un premier temps, une analyse descriptive des effets indésirables répartis par classe d'organes, critère de gravité et caractère attendu ou inattendu a été réalisée pour définir le profil de tolérance caractéristique de chaque molécule. Cette analyse a été complétée par une étude transversale comparant les taux de notification des effets indésirables par classe d'organes entre les trois ITK. Cette étude, associée aux données de la littérature, vise à distinguer les effets indésirables « de classe », rapportés de façon similaire pour l'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib, des effets indésirables « spécifiques » d'un ITK donné, qui doivent être pris en compte dans le choix et la gestion du traitement des patients atteints de LMC.

1

1.1 Physio-pathologie

1.1.1 Aspects moléculaires

La LMC est associée à la présence d'une anomalie chromosomique acquise caractéristique, retrouvée dans plus de 95 % des cas : il s'agit du chromosome Philadelphie (Ph), découvert en 1960 par Nowell et Hungerford. Le chromosome Ph résulte de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. La translocation $t(9;22)(q34;q11)$ correspond au réarrangement chromosomique du proto-oncogène Abelson murine leukemia (Abl, situé en position 9q34) et de la séquence Breakpoint cluster region (Bcr, située en position 22q11). L'expression moléculaire de ce réarrangement conduit à la formation de l'oncogène de fusion fonctionnel Bcr-Abl (6) (cf. Figure 1).

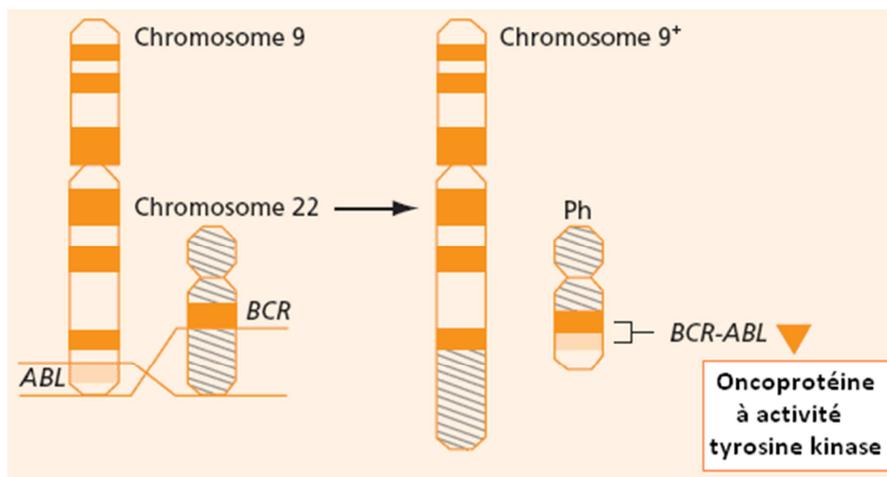
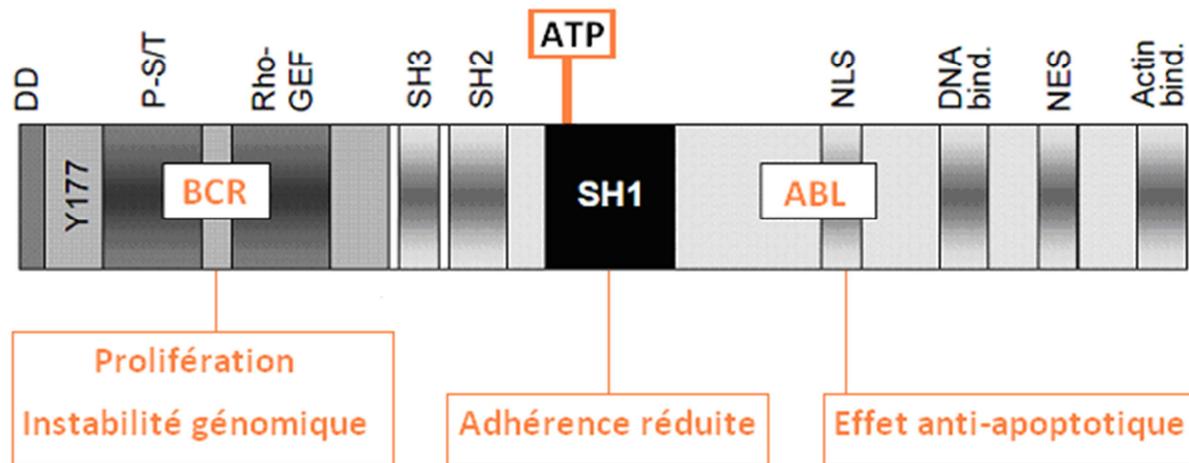


Figure 1 : Réarrangement chromosomique Ph caractéristique de la LMC

L'oncogène Bcr-Abl est transcrit en un acide ribonucléique (ARN) messager chimérique, appelé « transcrite de fusion », dont la traduction aboutit à la synthèse d'une oncoprotéine de fusion Bcr-Abl. Selon la localisation des points de cassure du gène Bcr, plusieurs types d'oncoprotéines peuvent être générés. L'oncoprotéine p210 Bcr-Abl est retrouvée dans 95 % des LMC et 15 à 30 % des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) de l'adulte (7). Cette protéine de 210 kDa résulte d'une cassure située au niveau de la région majeure de Bcr (M-Bcr) et présente une forte activité tyrosine kinase (8). L'activation constitutive de cette fonction kinase est déterminante dans le processus leucémogène.

Structurellement, l'oncoprotéine p210 Bcr-Abl contient la plupart des domaines fonctionnels de la protéine Abl, incluant le domaine SH1 porteur de l'activité tyrosine kinase, les domaines SH2 et SH3, le domaine de fixation à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et le domaine de liaison à l'actine (cf. Figure 2). En revanche, à la différence de la protéine transmembranaire Abl dont la fonction est étroitement régulée, l'oncoprotéine Bcr-Abl présente une localisation uniquement cytoplasmique et une fonction tyrosine kinase constitutivement activée par le domaine d'oligomérisation de Bcr, situé à l'extrémité N-terminale de la protéine (9).

L'activité tyrosine kinase assure le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers des protéines effectrices impliquées dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Ainsi, en activant les voies de transduction des signaux cellulaires de façon autonome, l'oncoprotéine p210 Bcr-Abl interfère avec les processus cellulaires normaux tels que la prolifération, l'apoptose, l'adhésion et la stabilité génétique (9).



J.V. Melo, ASH Educational book, 132-137; 2003.

Figure 2 : Oncoprotéine p210 Bcr-Abl

1.1.2 Aspects cellulaires

1.1.2.1 Prolifération

Le processus leucémogène résulte en partie de la capacité de l'oncoprotéine Bcr-Abl à stimuler la croissance des cellules Ph⁺, en créant un cycle cellulaire indépendant de l'action inhibitrice des cytokines régulatrices (6). L'expansion clonale est renforcée par l'activité anti-apoptotique exercée par Bcr-Abl sur les cellules leucémiques. En effet, l'oncoprotéine Bcr-Abl agit à la fois par stimulation des voies anti-apoptotiques et inhibition des voies pro-apoptotiques, en modulant principalement les voies de signalisation Ras/Raf et PI3K/Akt (8) (cf. Figure 3).

- **Stimulation des voies anti-apoptotiques**

Les voies Ras/Raf et PI3K/Akt activées par Bcr-Abl participent à la survie cellulaire en favorisant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2, reconnue pour son pouvoir leucémogène, et en activant NFκB, un facteur de transcription aux effets anti-apoptotiques qui limite la concentration des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) à l'intérieur des cellules Ph⁺ (10). D'autres mécanismes cellulaires sont impliqués dans l'effet anti-apoptotique de Bcr-Abl. La voie JAK/STAT, activée constitutivement dans les lignées cellulaires Ph⁺ et impliquant STAT5, confère une résistance à l'apoptose ainsi qu'un avantage prolifératif indépendant de l'action des cytokines pour les cellules leucémiques (11). Enfin, la surexpression des protéines de choc thermique inductibles Hsp70 et 90, aux fonctions de protéines chaperonnes, permet de protéger les cellules leucémiques de l'apoptose.

- **Inhibition des voies pro-apoptotiques**

Parallèlement, la voie de signalisation PI3K/Akt stimulée par Bcr-Abl module la survie cellulaire en interagissant sur les voies pro-apoptotiques. Elle bloque la cascade d'activation des caspases, des protéases à cystéine impliquées dans l'apoptose. Elle inhibe la transcription de gènes pro-apoptotiques et diminue l'expression de la protéine p53, régulateur majeur dans la mort cellulaire particulièrement impliqué en cas de lésions de l'ADN (8).

- **Stimulation de la synthèse protéique**

En activant la voie de signalisation Ras/Raf de façon constitutive, l'oncoprotéine Bcr-Abl conduit à l'expression anormalement élevée de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, tels que c-Myc, qui code pour plusieurs facteurs de transcription. Ainsi, la stimulation de la voie Ras/Raf par Bcr-Abl augmente la synthèse protéique en favorisant la transcription puis la traduction de l'ARN au niveau des ribosomes (8).

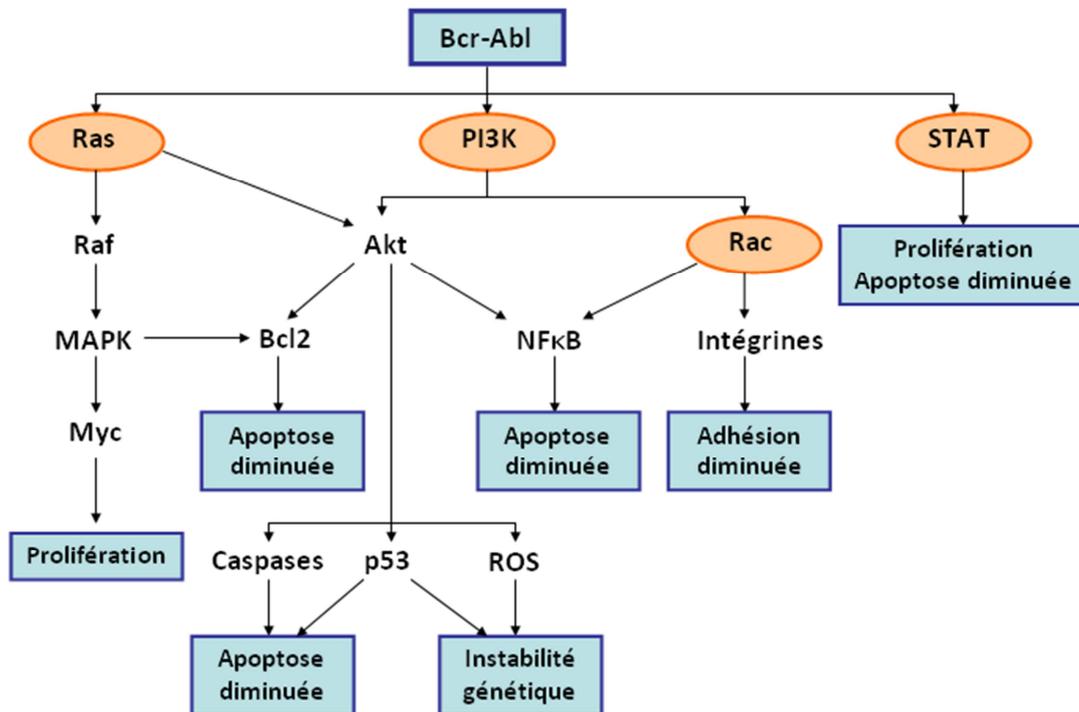


Figure 3 : Principales voies de signalisation cellulaire modulées par Bcr-Abl

1.1.2.2 Adhésion

L'oncoprotéine Bcr-Abl interfère sur le cytosquelette et modifie l'adhésion des cellules Ph+ au stroma et à la matrice extracellulaire. La déstabilisation du complexe focal d'adhésion fait intervenir la voie de signalisation Rac et résulte d'un dysfonctionnement des intégrines régulées par le domaine de

liaison à l'actine de Bcr-Abl. Ce défaut d'adhésion pourrait expliquer l'hyperleucocytose et la circulation anormale de cellules hématopoïétiques immatures observées dans la LMC (8).

1.1.2.3 Instabilité génétique

Dans les cellules Ph+, l'activation de la voie PI3K/Akt par Bcr-Abl contribue à la production accrue de ROS, à l'origine de dommages spontanés de l'ADN et d'une instabilité génétique. Ces lésions de l'ADN et les anomalies de réparation qui s'ensuivent, par inhibition des agents régulateurs tels que la protéine p53, contribuent à la progression de la LMC (8).

1.2 Diagnostic

1.2.1 Critères cliniques

La LMC prédomine légèrement dans la population masculine (sex ratio = 1,1 à 1,3), avec un âge médian de diagnostic estimé à 54 ans (2). L'exposition au benzène ou aux radiations ionisantes est retrouvée dans 5 % des cas.

Plus de 90 % des patients sont diagnostiqués au stade précoce de la maladie et dans 50 % des cas, la LMC est découverte fortuitement lors d'un test de routine, chez des patients asymptomatiques (12). Si des symptômes sont présents, ils résultent de l'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) et de la splénomégalie (pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche) induites par la LMC. Plus rarement, une complication peut être révélatrice de l'hémopathie (thrombose, hémorragie, crise de goutte, infarctus splénique ou osseux, insuffisance respiratoire sur leucostase pulmonaire, priapisme) (1).

1.2.2 Critères biologiques

L'interprétation des perturbations de l'hémogramme est nécessaire pour évoquer le diagnostic de LMC. En cas d'hyperleucocytose inexpliquée, des examens biologiques complémentaires doivent être réalisés pour confirmer la présence du chromosome Ph et de son équivalent moléculaire, le réarrangement Bcr-Abl, permettant ainsi de poser le diagnostic de LMC.

- **Hémogramme**

L'hémogramme indique une hyperleucocytose franche (médiane au diagnostic = 105 G/L) avec une polynucléose neutrophile prédominante (40 à 60 %) et une myélémie importante et harmonieuse (métamyélocytes, myélocytes et promyélocytes). Une basophilie quasi-constante est observée, parfois accompagnée d'une éosinophilie. L'hémoglobine est normale ou diminuée sans polyglobulie, et les plaquettes sont augmentées dans la moitié des cas. Les myéloblastes représentent moins de 5 % des cellules circulantes.

- **Myélogramme et caryotype médullaire**

Le myélogramme met en évidence une moelle très riche avec une hyperplasie globale de la lignée granuleuse sans excès de blastes. Le prélèvement de moelle osseuse est utilisé pour rechercher la présence de la translocation t(9;22)(q34;q11) correspondant au chromosome Ph, par réalisation du caryotype médullaire.

Le chromosome Ph est retrouvé dans plus de 95 % des cas de LMC. Il est généralement présent dans 100 % des cellules en métaphases et constitue souvent la seule anomalie génétique. Cependant, des modifications chromosomiques additionnelles, telles que les trisomies 8 et 19 ou la présence de l'isochromosome 17, sont observées chez 10 à 15 % des patients (1).

- **Analyse cytogénétique et moléculaire**

L'identification et la quantification du réarrangement moléculaire Bcr-Abl font intervenir deux techniques complémentaires. L'analyse cytogénétique est une méthode quantitative d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Elle limite le nombre de résultats faussement positifs par l'utilisation de sondes génomiques très spécifiques. En complément, l'analyse moléculaire est une méthode quantitative et qualitative qui permet la détection du transcrite de fusion Bcr-Abl avec une extrême sensibilité. Elle utilise la transcriptase inverse pour amplifier l'ARN messager par une réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR), ce qui permet également l'utilisation de cette technique pour la détection de la maladie résiduelle (6).

1.3 Evolution et pronostic

La LMC évolue en trois phases biologiques qui déterminent le stade et le pronostic de la maladie (3).

- **La phase chronique**

La phase chronique (LMC-PC) est la phase la plus précoce dans la progression de la LMC. Elle est définie par la présence simultanée des trois critères biologiques suivants : blastes < 15 %, basophiles < 20 % et plaquettes > 100 G/L (cf. Tableau I). Durant cette phase, l'hémopathie évolue lentement. En l'absence de traitement, la LMC-PC évolue vers une phase avancée de la LMC, après une durée médiane de 4 ans.

- **La phase accélérée**

La phase accélérée (LMC-PA) est une phase avancée de la LMC, caractérisée par la présence d'au moins un des critères suivants : blastes compris entre 15 et 29 %, basophiles > 20 % et/ou plaquettes < 100 G/L indépendamment du traitement (cf. Tableau I). Sans traitement, la LMC-PA évolue vers la crise blastique, après une durée médiane de 12 à 18 mois.

- **La phase blastique**

La phase ou crise blastique (LMC-PB) est la phase la plus avancée de la LMC. Elle est définie par la présence de blastes $\geq 30\%$ et/ou la mise en évidence d'un envahissement extra-médullaire autre que l'hépatosplénomégalie (cf. Tableau I). Le plus souvent, les patients passent par la LMC-PA avant d'atteindre cette phase, mais dans 20 % des cas, la LMC-PC évolue directement vers la LMC-PB. La crise blastique correspond à la transformation de la LMC en leucémie aiguë : son phénotype peut être myéloïde (60 %), lymphoïde (30 %) ou indifférencié (10 %) (8). Cette phase est critique : la survie médiane d'un patient en crise blastique est estimée à 6 mois.

Tableau I : Caractéristiques biologiques des trois phases de la LMC

	PHASE CHRONIQUE	PHASE ACCÉLÉRÉE	PHASE BLASTIQUE
Blastes	< 15 %	15 à 29 %	$\geq 30\%$
Basophiles	< 20 %	> 20 %	
Plaquettes	> 100 G/L	< 100 G/L	
Envahissement extra-médullaire	non	non	oui

La LMC est longtemps restée une maladie de mauvais pronostic, progressant inévitablement vers la crise blastique et pouvant échapper à toute possibilité thérapeutique. Depuis le début des années 2000, de nouvelles thérapies dites ciblées ont transformé le pronostic de la maladie et peuvent désormais offrir aux patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée une espérance de vie quasi-identique à celle de la population générale.

2 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

2.1 Thérapie ciblée appliquée à la LMC

2.1.1 Historique

Historiquement, la prise en charge de la LMC a fait appel à des traitements cytotoxiques non spécifiques et peu efficaces, incluant l'utilisation de composés arsenicaux durant le XIX^{ème} siècle puis la radiothérapie au début des années 1900. De même, la chimiothérapie par Busulfan et Hydroxyurée introduite dans les années 1960 n'a pas démontré d'effet significatif sur la durée de survie des patients, conduisant systématiquement à l'acutisation de l'hémopathie (12). A partir des années 1980, l'allogreffe par transplantation de cellules souches hématopoïétiques est devenue le seul outil thérapeutique capable d'améliorer la survie des patients atteints de LMC. Cependant, l'allogreffe reste une technique restreinte aux patients en bon état général disposant d'un donneur compatible (soit 18 % des patients) et présente un taux de morbi-mortalité élevé (20 à 50 % de réactions du greffon contre l'hôte) (13).

La commercialisation de l'Interféron α (IFN- α) en 1987 a offert une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique de la LMC. L'IFN- α , une cytokine aux propriétés anti-prolifératives non spécifiques, est le 1^{er} agent capable d'éliminer le chromosome Ph des cellules de moelle osseuse, permettant ainsi la régression de la maladie et l'amélioration du taux de survie. L'association de l'IFN- α à l'Aracytine en cures discontinues a encore amélioré les performances thérapeutiques et longtemps constitué le traitement de référence de la LMC. Toutefois, les progrès représentés par l'IFN- α se sont trouvés limités par la survenue d'effets indésirables fréquents et sévères, incluant des troubles neuro-psychiatriques, cardiaques et thyroïdiens (8). En effet, les agents thérapeutiques utilisés dans la LMC jusqu'au début des années 2000 agissent sans discrimination sur les cellules normales à division rapide et sur les cellules tumorales. Cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de ces traitements.

La présentation clinique standardisée de la LMC, caractérisée par la présence du chromosome Ph et de son équivalent moléculaire Bcr-Abl dans plus de 95 % des cas, constitue un modèle de choix pour l'élaboration d'une thérapeutique ciblée, agissant sur les cellules tumorales avec une meilleure tolérance que la chimiothérapie conventionnelle. Ce modèle a inspiré le développement d'une nouvelle famille d'agents antinéoplasiques : celle des « inhibiteurs de tyrosine kinase », capables d'inhiber spécifiquement l'oncoprotéine à activité tyrosine kinase Bcr-Abl impliquée dans la LMC.

2.1.2 Le modèle des inhibiteurs de tyrosine kinase

Le génome humain contient plus de 500 gènes codant pour des protéines à activité tyrosine kinase. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont composés d'une partie extracellulaire activée par la fixation d'un facteur de croissance, d'une partie transmembranaire, et d'une partie intracellulaire

contenant le domaine catalytique qui interagit avec les protéines de signalisation en aval. Les protéines cytoplasmiques à activité tyrosine kinase fonctionnent, quant à elles, par couplage avec des récepteurs de facteurs de croissance de la famille des cytokines. L'activation constitutive de ces deux types de protéines à activité tyrosine kinase, telle qu'elle est observée pour l'oncoprotéine cyto-plasmique Bcr-Abl dans la LMC, interfère avec les processus de signalisation cellulaire et permet d'induire la prolifération cellulaire tumorale et de réprimer l'apoptose (14).

En visant des événements moléculaires et cellulaires spécifiquement impliqués dans le processus de cancérogenèse, les thérapies ciblées agissent sur les cellules tumorales avec un index thérapeutique plus large et limitent la toxicité sur les cellules saines. Le principe de la thérapie ciblée appliqué à la LMC a permis l'élaboration d'une nouvelle stratégie thérapeutique par inhibition spécifique de l'oncoprotéine Bcr-Abl à l'origine du processus leucémogène. Cette stratégie fait appel à trois ITK indiqués dans la LMC : l'Imatinib, chef de file de cette famille thérapeutique, le Dasatinib et le Nilotinib. Il existe d'autres familles d'ITK selon la cible cellulaire concernée, mais celles-ci ne seront pas abordées dans cette étude.

Les ITK indiqués dans la LMC sont des molécules de bas poids moléculaire qui diffusent à l'intérieur de la cellule leucémique et ciblent le domaine SH1 à activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine cytoplasmique Bcr-Abl (14). En se fixant de manière compétitive sur le site de liaison de l'ATP situé au niveau du domaine SH1, les ITK empêchent le transfert d'un groupement phosphate vers d'autres protéines à activité tyrosine kinase. Le blocage de la cascade de phosphorylation interrompt ainsi la signalisation cellulaire en aval et permet de rétablir le contrôle de la prolifération en induisant l'apoptose des lignées cellulaires Ph+ (7) (cf. Figure 4).

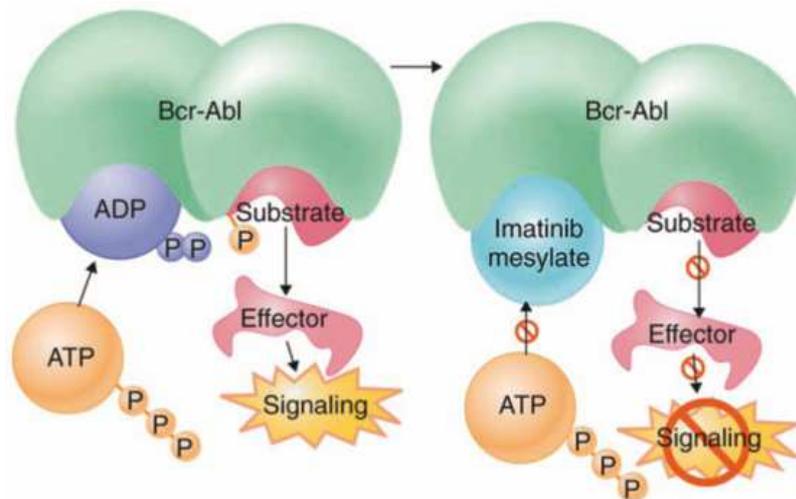


Figure 4 : Mécanisme d'action de l'Imatinib

Depuis le début des années 2000, le développement de la thérapie ciblée par ITK a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la LMC. Par rapport au traitement de référence antérieur, les ITK offrent plusieurs avantages : une réponse thérapeutique plus rapide, profonde et durable, un profil de tolérance plus favorable et une survie améliorée. En effet, le taux de survie globale à 8 ans a été estimé à 85 % sous Imatinib d'après les données cliniques publiées en 2012 (12).

2.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase indiqués dans la LMC

En 2001, l'Imatinib est le 1^{er} ITK approuvé pour remplacer l'IFN- α comme traitement de référence de la LMC à chromosome Ph+. Cependant, l'intolérance et la résistance observées chez certains patients traités par Imatinib vont rapidement conduire au développement des ITK de 2^{ème} génération, représentés par le Dasatinib et le Nilotinib. Initialement indiqués en 2^{ème} ligne chez les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib, ces ITK obtiendront, en 2010, l'indication dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée.

2.2.1 Imatinib (Glivec®, Novartis)

2.2.1.1 Données pharmacodynamiques et indications

- **Structure chimique**

L'Imatinib est une petite molécule hydrosoluble, dérivée du noyau 2-phényl-amino-pyrimidine (cf. encadré Figure 5) et de structure analogue à l'ATP. L'Imatinib est commercialisé sous la forme mésilate, un sel de l'acide méthanesulfonique. L'ajout d'un méthyl en ortho du groupement amino-pyrimidine (1), d'un groupement benzamide (2) et d'un groupement pyridyl en 3' du noyau pyrimidine (3) a permis d'augmenter son activité inhibitrice sur les tyrosine kinases et de supprimer l'activité inhibitrice sur les sérine-thréonine kinases (15).

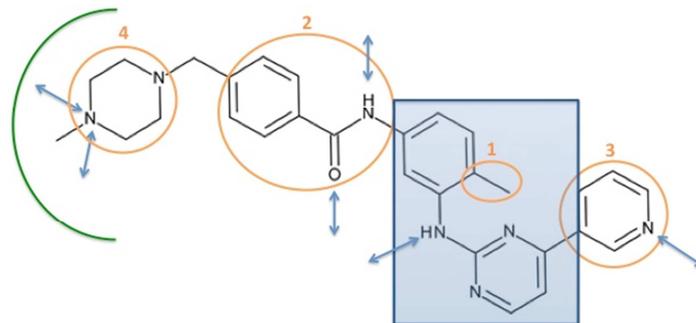


Figure 5 : Structure chimique de l'Imatinib

L'Imatinib se lie au site ATP-dépendant du domaine tyrosine kinase de Bcr-Abl par six liaisons hydrogène (représentées par \longleftrightarrow) et par des interactions de Van der Waals s'exerçant entre le groupement méthyl-pipérazine (4) et la poche hydrophobe de l'enzyme. Il se lie uniquement à la kinase dans sa conformation inactive, pour laquelle la boucle d'activation n'est pas phosphorylée.

- **Cibles pharmacologiques** (cf. Annexe I)

L'activité thérapeutique de l'Imatinib dans la LMC résulte de sa capacité à inhiber la tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl avec une concentration inhibitrice médiane (IC50) de 192 nmol/L. Cependant, la spécificité de l'Imatinib pour Bcr-Abl reste relative, cet ITK étant impliqué dans l'inhibition de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase :

- L'Imatinib inhibe l'activité des Platelet derived growth factor-receptors (PDGF-R) α et β avec une IC50 estimée à 72 nmol/L. Cette activité lui confère une indication dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs et hyperéosinophiliques associés à des réarrangements du gène de PDGF-R, ainsi que dans le traitement du dermatofibrosarcome protuberans non résecable, en rechute et/ou métastatique chez les patients porteurs de la translocation t(17,22) (16).
- L'activité du récepteur c-kit, codé par CD117 et impliqué dans la pathogenèse des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), est inhibée par l'Imatinib avec une IC50 de 99 nmol/L (15). L'administration d'Imatinib est donc indiquée chez les patients atteints de GIST malignes kit positives par mutation de CD117 non résecables et/ou métastatiques.
- Enfin, l'Imatinib exerce également une activité inhibitrice sur les récepteurs à domaine discoïdine DDR1 et DDR2 se liant au collagène, et sur le récepteur c-fms.

- **Imatinib dans la LMC**

L'étude de phase III IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), comparant [Imatinib à 400 mg/jour] vs [IFN- α à 5 MUI/m²/jour + Cytarabine à 20 mg/m²/jour 10 jours/mois], est un essai clinique de référence chez les patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée. Les résultats ont mis en évidence un taux de réponse cytogénétique complète à 18 mois supérieur sous Imatinib (76 % vs 14 %) ainsi qu'un taux de survie à 5 ans supérieur sous Imatinib (89 % vs 70 %) (17).

L'Imatinib est le 1^{er} ITK approuvé dans le traitement de la LMC à chromosome Ph+, avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée accordée le 07/11/2001. A ce jour, l'Imatinib est indiqué en 1^{ère} ligne de traitement de la LMC à chromosome Ph+ chez les patients adultes et enfants, quel que soit le stade de l'hémopathie (3)(18). Il est également indiqué chez les patients adultes atteints de LAL à chromosome Ph+, en association avec la chimiothérapie en cas de LAL nouvellement diagnostiquée ou en monothérapie en cas de LAL réfractaire ou en rechute.

2.2.1.2 Données pharmacocinétiques (7)(3)(19)

- **Absorption**

L'absorption de l'Imatinib administré par voie orale est rapide et légèrement diminuée lors de la prise concomitante d'un repas riche en lipides. Sa biodisponibilité absolue est de 98 %, indiquant l'absence d'effet de 1^{er} passage hépatique. L'aire sous courbe (AUC) est linéaire et proportionnelle à la dose administrée, pour des doses quotidiennes comprises entre 25 et 1000 mg.

- **Distribution**

L'Imatinib est lié à 95 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l' α 1 glycoprotéine acide. Sa distribution tissulaire est élevée avec un volume de distribution apparent de 400 à 500 litres, mais un passage restreint de la barrière hémato-encéphalique. Pour atteindre sa

cible, l'Imatinib est dépendant de la pompe à influx « human Organic cation transporter 1 » (hOCT1), qui lui permet d'entrer dans la cellule leucémique (8).

- **Métabolisme** (cf. Annexe II)

L'Imatinib est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP450), principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et dans une très moindre mesure par CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A5. Le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé, qui présente une activité et un taux de liaison aux protéines plasmatiques similaires à l'Imatinib. *In vitro*, l'Imatinib est un inhibiteur compétitif des isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

L'Imatinib est également substrat et inhibiteur de la glycoprotéine P (Pgp) et substrat de la Breast cancer resistance protein (BCRP), deux transporteurs d'efflux cellulaire, exprimés par le gène de résistance MDR-1, qui limitent le passage des xénobiotiques à travers la barrière hémato-encéphalique.

Il existe une forte variabilité pharmacocinétique inter-individuelle sous Imatinib, se manifestant par des variations de concentrations plasmatiques à la vallée (Cmin) et au pic (Cmax) et des variations de l'AUC. Cette variabilité pharmacocinétique est multifactorielle : elle fait intervenir le polymorphisme génétique impliquant le CYP450 et la Pgp, l'existence d'interactions médicamenteuses et de facteurs environnementaux (19). En revanche, l'âge, le sexe et le poids des patients ne modifient pas la pharmacocinétique de l'Imatinib de façon significative.

- **Élimination**

L'élimination de l'Imatinib est principalement hépatique. L'Imatinib est éliminé pour 25 % sous forme inchangée, avec une demi-vie moyenne d'élimination variant de 15 à 20 heures. Les 75 % restants sont éliminés sous forme de métabolites, principalement représentés par le dérivé pipérazine N-déméthylé, dont la demi-vie moyenne d'élimination est estimée à 70 heures. Après administration orale, 81 % de la dose est éliminée en 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines).

- **Posologies et modalités d'administration**

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 400 mg/jour en phase chronique et 600 mg/jour en phase avancée. En cas d'absence ou de perte de la réponse thérapeutique, une augmentation de dose jusqu'à 800 mg/jour peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévère non imputable à la leucémie.

Chez l'enfant, la posologie est établie en fonction de la surface corporelle. Le schéma posologique est identique à celui recommandé chez l'adulte, sachant que l'administration de doses de 260, 340 et 570 mg/m²/jour chez l'enfant (sans dépasser 800 mg/jour) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de 400, 600 et 800 mg/jour chez l'adulte.

L'Imatinib existe en comprimés pelliculés dosés à 100 et 400 mg. Le coût d'un traitement journalier varie entre 76,99 et 153,98 euros. La dose prescrite est administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritation gastro-intestinale. Les doses de 400 mg et 600 mg doivent être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg doit être répartie en 2 prises de 400 mg par jour.

2.2.2 Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb)

2.2.2.1 Données pharmacodynamiques et indications

- **Structure chimique**

Le Dasatinib est une petite molécule dérivée du noyau thiazolyl-amino-pyrimidine (cf. encadré Figure 6), auquel se juxtapose un groupement amide (1). Il est salifié sous forme de chlorhydrate.

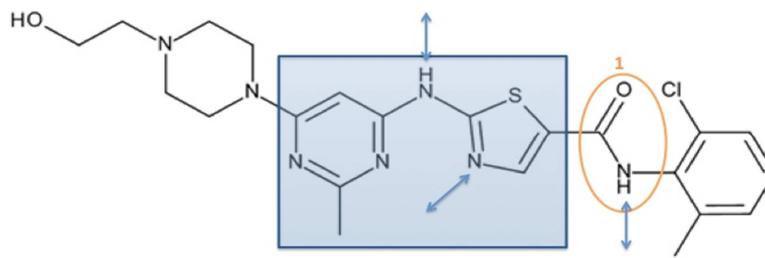


Figure 6 : Structure chimique du Dasatinib

Le Dasatinib se fixe avec une puissance accrue mais une sélectivité moindre au site ATP-dépendant du domaine tyrosine kinase de Bcr-Abl, *via* trois liaisons hydrogène (représentées par \longleftrightarrow). Sa structure chimique, très différente des deux autres ITK, lui permet de se lier aux conformations active et inactive de l'enzyme Bcr-Abl.

- **Cibles pharmacologiques** (cf. Annexe I)

L'activité thérapeutique du Dasatinib dans la LMC résulte de sa capacité à inhiber la tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, avec une concentration inhibitrice médiane de 1,8 nmol/L. L'activité inhibitrice du Dasatinib évaluée *in vitro* est 300 à 350 fois plus puissante que celle de l'Imatinib. Cependant, le Dasatinib est le moins spécifique des ITK indiqués dans la LMC :

- Le Dasatinib exerce une activité inhibitrice puissante sur la famille des Src kinases (protéines cytoplasmiques à activité tyrosine kinase incluant FGR, FYN, HCK, LCK, LYN, YES) à des concentrations sub-nanomolaires (IC₅₀ = 0,1 nmol/L). Cette dualité d'action sur Bcr-Abl et Src est la principale caractéristique du Dasatinib.

- Le Dasatinib est également impliqué dans l'inhibition de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase, tels que le PDGF-R β (IC 50 = 2,9 nmol/L), c-kit (IC50 = 18 nmol/L), c-fms et les récepteurs de l'éphrine EPH (20).

- **Dasatinib dans la LMC**

L'étude internationale randomisée de phase III DASASION (Dasatinib *versus* Imatinib Study in Treatment-naive CML patients) a comparé [Dasatinib à 100 mg/jour] vs [Imatinib à 400 mg/jour] chez les patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée (21). Les résultats ont mis en évidence un taux de réponse cytogénétique complète à 12 mois supérieur sous Dasatinib (83 % vs 72 %) mais un taux de survie à 12 mois similaire dans les deux groupes, d'environ 98 % (22).

Le Dasatinib a obtenu l'AMM européenne centralisée le 20/11/2006, en 2^{ème} ligne de traitement de la LMC à chromosome Ph+, quel que soit le stade de l'hémopathie, chez les patients adultes résistants ou intolérants au traitement antérieur incluant l'Imatinib. Des études cliniques complémentaires ont conduit à l'extension des indications du Dasatinib en octobre 2010, désormais approuvé en 1^{ère} ligne de traitement de la LMC-PC nouvellement diagnostiquée, au même titre que l'Imatinib (23) (18). Le Dasatinib est également indiqué chez les patients adultes atteints de LAL à chromosome Ph+, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

2.2.2.2 Données pharmacocinétiques (7)(17)(23)

- **Absorption**

L'absorption du Dasatinib est rapide, avec un pic de concentration variant entre 0,5 et 3 heures après son administration par voie orale. La solubilité du Dasatinib est pH-dépendante mais les effets de la prise alimentaire sur l'exposition au traitement, évaluée par l'AUC, ne sont pas significatifs. La biodisponibilité absolue du Dasatinib chez l'homme n'est pas connue, mais les études précliniques l'estiment entre 14 et 34 %, indiquant un effet de 1^{er} passage hépatique important. L'AUC est proportionnelle à la dose, pour des doses comprises entre 25 et 120 mg administrées en deux prises par jour.

- **Distribution**

La liaison du Dasatinib aux protéines plasmatiques est estimée à 96 % et concerne principalement l'albumine. Sa distribution tissulaire est élevée avec un volume de distribution apparent estimé à 2505 litres.

- **Métabolisme** (cf. Annexe II)

Le Dasatinib est fortement métabolisé par le CYP450, principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Au total, 17 métabolites ont été caractérisés, résultant de réactions de N-désalkylation, hydroxylation, N-oxydation et glucuroconjugaison. Le principal métabolite circulant est le dérivé N-désalkylé. Les

concentrations plasmatiques et l'activité mesurée *in vitro* indiquent que ces métabolites ne jouent pas un rôle majeur dans les propriétés pharmacologiques du produit. *In vitro*, le Dasatinib est un inhibiteur des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4. Comme l'Imatinib, le Dasatinib est substrat de la Pgp et de la BCRP, qui limitent son passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

- **Elimination**

L'élimination du Dasatinib est quasi-exclusivement hépatique. Le Dasatinib est éliminé pour 19 % sous forme inchangée, les 81 % restants étant représentés par les métabolites. La demi-vie d'élimination terminale varie entre 5 et 6 heures. Après administration orale, 89 % de la dose est éliminée en 10 jours (85 % dans les fèces et 4 % dans les urines).

- **Posologies et modalités d'administration**

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 100 mg/jour en phase chronique et 140 mg/jour en phase avancée. En cas d'absence ou de perte de la réponse thérapeutique, une augmentation de dose jusqu'à 140 mg/jour en phase chronique et 180 mg/jour en phase accélérée peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévère non imputable à la leucémie.

Le Dasatinib existe en comprimés pelliculés dosés à 20, 50, 70, 100 et 140 mg. Le coût d'un traitement journalier varie entre 146,80 et 220,90 euros. La dose prescrite doit être administrée par voie orale à heure régulière, pendant ou en dehors des repas.

Les modalités d'administration du Dasatinib, mentionnées lors de la commercialisation du produit, recommandaient l'administration en 2 prises par jour. L'étude d'optimisation de dose CA180034, réalisée chez des patients suivis pour LMC-PC, a comparé ce schéma au schéma posologique en une seule prise quotidienne. Les résultats de l'étude ont mis en évidence une meilleure tolérance du Dasatinib dans le groupe de patients traités en une prise quotidienne, sans différence d'efficacité entre les deux groupes. Devant ce rapport bénéfice/risque favorable, les modalités d'administration ont été actualisées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), recommandant désormais l'administration du Dasatinib en une seule prise quotidienne le matin ou le soir (24).

2.2.3 Nilotinib (Tasigna[®], Novartis)

2.2.3.1 Données pharmacodynamiques et indications

- **Structure chimique**

Comme l'Imatinib, le Nilotinib dérive du noyau 2-phényl-amino-pyrimidine (cf. encadré Figure 7) et ne se lie qu'à l'oncoprotéine Bcr-Abl dans sa conformation inactive. Bien que les structures planes de ces deux molécules soient semblables, leur configuration en trois dimensions diffère et confère au Nilotinib une meilleure sélectivité pour Bcr-Abl.

Le Nilotinib se lie au site ATP-dépendant du domaine tyrosine kinase de Bcr-Abl par quatre liaisons hydrogène (représentées par \leftrightarrow) et des liaisons de Van der Waals. Les groupes 3-méthylimidazole (1) et trifluorométhyle (2) spécifiques du Nilotinib renforcent les interactions avec le domaine kinase.

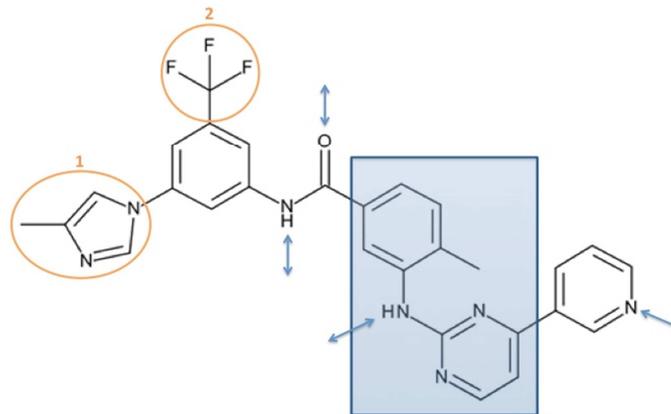


Figure 7 : Structure chimique du Nilotinib

- **Cibles pharmacologiques** (cf. Annexe I)

L'activité thérapeutique du Nilotinib dans la LMC résulte de sa capacité à inhiber la tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, avec une concentration inhibitrice médiane de 19 nmol/L. Son activité inhibitrice *in vitro* est 20 à 50 fois plus puissante que celle de l'Imatinib.

Le Nilotinib est le plus sélectif des ITK indiqués dans la LMC. Il a peu d'effet envers la majorité des autres protéines à activité tyrosine kinase étudiées, à l'exception des récepteurs PDGF-R α et β (IC50 = 75 nmol/L), c-kit (IC50 = 209 nmol/L), c-fms et EPH, qu'il peut inhiber aux doses utilisées en thérapeutique (20).

- **Nilotinib dans la LMC**

L'étude internationale randomisée de phase III ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials – Newly Diagnosed patients) a comparé [Nilotinib à 300 et 400 mg x2/jour] vs [Imatinib à 400 mg/jour] chez les patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée (25). Les résultats retrouvent un taux de réponse cytogénétique complète à 12 mois supérieur sous Nilotinib (80 et 78 % vs 65 %) mais un taux de survie à 24 mois similaire dans les trois groupes, d'environ 97 % (1).

Le Nilotinib a obtenu l'AMM européenne centralisée le 19/11/2007, en 2^{ème} ligne de traitement de la LMC à chromosome Ph+ en phase chronique ou accélérée, chez les patients adultes résistants ou intolérants au traitement antérieur incluant l'Imatinib. L'indication du Nilotinib a été étendue en septembre 2010 au traitement de 1^{ère} ligne de la LMC-PC nouvellement diagnostiquée (18)(26). A la différence du Dasatinib, le RCP en vigueur en France ne retient pas l'indication du Nilotinib dans la LMC en crise blastique ni l'indication dans la LAL (26).

2.2.3.2 Données pharmacocinétiques (26)

- **Absorption**

L'absorption du Nilotinib est rapide, avec un pic de concentration atteint en moyenne 3 heures après son administration par voie orale. La solubilité du Nilotinib est pH-dépendante : son absorption est augmentée en cas de prise alimentaire concomitante, avec une augmentation de C_{max} et de l'AUC de 112 et 82 % par rapport à l'administration à jeun. L'administration du Nilotinib à distance des repas permet de limiter ces variations cinétiques. Après administration orale chez un patient à jeun, l'absorption du Nilotinib est estimée à 30 % mais la biodisponibilité absolue n'est pas connue. La pharmacocinétique du Nilotinib n'est pas proportionnelle à la dose. L'état stationnaire (steady state) est généralement obtenu au 8^{ème} jour de traitement.

- **Distribution**

La liaison du Nilotinib aux protéines plasmatiques est estimée à 98 %. Elle concerne principalement l'albumine et l' α 1 glycoprotéine acide. Sa distribution tissulaire est moins élevée que pour les deux autres ITK, avec un volume de distribution apparent estimé à 174 litres.

- **Métabolisme** (cf. Annexe II)

Le Nilotinib est métabolisé par le CYP450, principalement par l'isoenzyme CYP3A4 responsable de réactions de déméthylation et d'hydroxylation, et dans une moindre mesure par CYP2C8. Le Nilotinib est le principal composant circulant. Aucun des métabolites ne contribue de manière significative à l'activité pharmacologique de l'ITK. *In vitro*, le Nilotinib est un inhibiteur des isoenzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4. Comme pour l'Imatinib et le Dasatinib, le Nilotinib est un substrat de la BCRP. En revanche, il n'est pas substrat de la Pgp mais exerce sur elle une activité inhibitrice.

- **Élimination**

L'élimination du Nilotinib est principalement hépatique. Le Nilotinib est éliminé pour 69 % sous forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination d'environ 17 heures. Après l'administration d'une dose unique de Nilotinib par voie orale, plus de 90 % de la dose est éliminée en 7 jours, avec environ 95 % de la dose totale excrétée dans les fèces et 5 % dans les urines.

- **Posologies et modalités d'administration**

Les posologies recommandées chez l'adulte atteint de LMC sont de 600 mg/jour en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 800 mg/jour en phase chronique et accélérée. En cas d'absence ou de perte de la réponse thérapeutique, il n'est pas recommandé d'augmenter les doses. Le Nilotinib existe en gélules dosées à 150 et 200 mg. Le coût d'un traitement journalier varie entre 110,85 et 151,30 euros. La dose prescrite doit être administrée en deux prises orales par jour à heure régulière, en dehors des repas, aucun aliment ne devant être consommé 2 heures avant et une heure après la prise du traitement.

2.3 Efficacité de la thérapie ciblée

2.3.1 Evaluation de la réponse thérapeutique

- **Critères d'évaluation**

Trois critères sont utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement par ITK dans la LMC (cf. Tableau II) :

- La réponse hématologique évalue la disparition des signes biologiques et cliniques par le contrôle de l'hémogramme et l'auscultation du patient.
- La réponse cytogénétique est déterminée à partir du caryotype médullaire et de l'analyse par FISH. Elle exprime la proportion de cellules médullaires en métaphases Ph+ (en %) et peut être utilisée comme facteur prédictif de la survie sans progression et de la survie globale.
- La réponse moléculaire est déterminée à partir de l'analyse par RT-PCR. Elle quantifie la présence du transcrite de fusion Bcr-Abl dans le sang par calcul d'un ratio standardisé entre Bcr-Abl et un gène de contrôle. Sa valeur pronostique est supérieure à celle de la réponse cytogénétique.

Tableau II : Critères d'évaluation de la réponse au traitement par ITK dans la LMC

Réponse hématologique	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire
Complète : Plaquettes < 450 G/L Leucocytes < 10 G/L Basophiles < 5 % Absence de myélémie Rate non palpable	Complète : Ph+ = 0 %	Complète : transcrit indétectable soit Bcr-Abl < 0,001 %
	Partielle : Ph+ = 1 à 35 %	
	Majeure : Ph+ = 0 à 35 %	
	Mineure : Ph+ = 36 à 65 %	Majeure : Bcr-Abl ≤ 0,10 %
	Minime : Ph+ = 66 à 95 %	
	Absente : Ph+ > 95 %	

- **Définition de la réponse optimale**

La réponse optimale au traitement par ITK est caractérisée par l'obtention :

- d'une réponse hématologique complète à 3 mois ;
- d'une réponse cytogénétique majeure à 6 mois et complète à 12 mois ;
- d'une réponse moléculaire majeure à 18 mois.

Le principal objectif du traitement par ITK est l'obtention d'une réponse cytogénétique complète. Toutefois, le fait d'atteindre une réponse moléculaire majeure reste souhaitable car celle-ci est associée à de meilleurs résultats à long terme (1).

- **Corrélation concentration plasmatique / efficacité**

La corrélation entre les concentrations plasmatiques d'Imatinib à la vallée et l'obtention d'une réponse cytogénétique complète et d'une réponse moléculaire majeure a été démontrée chez 68 patients traités pour LMC-PC. Les Cmin étaient de 1,45 µg/mL dans le groupe répondeur, contre 0,87 µg/mL dans le groupe non répondeur. L'analyse de cette corrélation a permis de définir un seuil de concentration plasmatique de 1,0 µg/mL associé à une réponse thérapeutique favorable (5).

2.3.2 Facteurs de non-réponse au traitement

La résistance au traitement par ITK, l'existence d'interactions médicamenteuses et la mauvaise observance sont autant de facteurs pouvant conduire à des concentrations sub-inhibitrices et limiter la réponse thérapeutique. Ces facteurs sont à rechercher en cas d'absence de réponse cytogénétique complète à 12 mois chez un patient traité pour LMC-PC par ITK.

2.3.2.1 Mécanismes de résistance

La résistance au traitement par ITK est dite primaire lorsque le patient est d'emblée réfractaire à la thérapeutique et secondaire s'il s'agit d'un mécanisme d'échappement observé après une réponse transitoire (8). Les résistances secondaires conduisant à un échec thérapeutique ou une réponse sub-optimale concernent 4 à 13 % des patients traités par Imatinib en phase chronique (19). Il convient de distinguer les mécanismes de résistance dépendants de la cible Bcr-Abl des mécanismes impliquant le médicament ou la cellule leucémique (cf. Figure 8).

- **Résistances dépendantes de l'oncogène Bcr-Abl**

Les mutations de la cible biologique Bcr-Abl sont la principale cause d'échec clinique du traitement par ITK (19). La fréquence de ces mutations augmente lorsque l'hémopathie progresse vers des phases avancées. Les modifications de la cible Bcr-Abl sont principalement qualitatives, empêchant la fixation de l'ITK sur le site de liaison ATP-dépendant de l'oncoprotéine. Les mutations de l'oncogène au niveau des domaines correspondant au site de liaison de l'ATP (boucle P ou P-loop) et au site de liaison de l'ITK représentent 90 % des mutations observées (8). Les autres mutations conduisent à des modifications quantitatives, par amplification de l'oncogène Bcr-Abl, entraînant une hyperproduction de l'oncoprotéine Bcr-Abl.

- **Résistances dépendantes du médicament et de la cellule leucémique**

La diminution de la concentration intracellulaire en ITK peut résulter d'un mécanisme de résistance d'origine pharmacocinétique. La surexpression de la Pgp, par amplification du gène MDR-1, induit l'expulsion de l'ITK hors de la cellule par un mécanisme d'efflux. A l'inverse, l'action de l' α 1 glycoprotéine acide entraîne la séquestration de l'ITK dans le secteur plasmatique. D'autres voies de signalisation peuvent également être activées en relais de Bcr-Abl, impliquant la surexpression de protéines à activité tyrosine kinase, telles que les Src et STAT5.

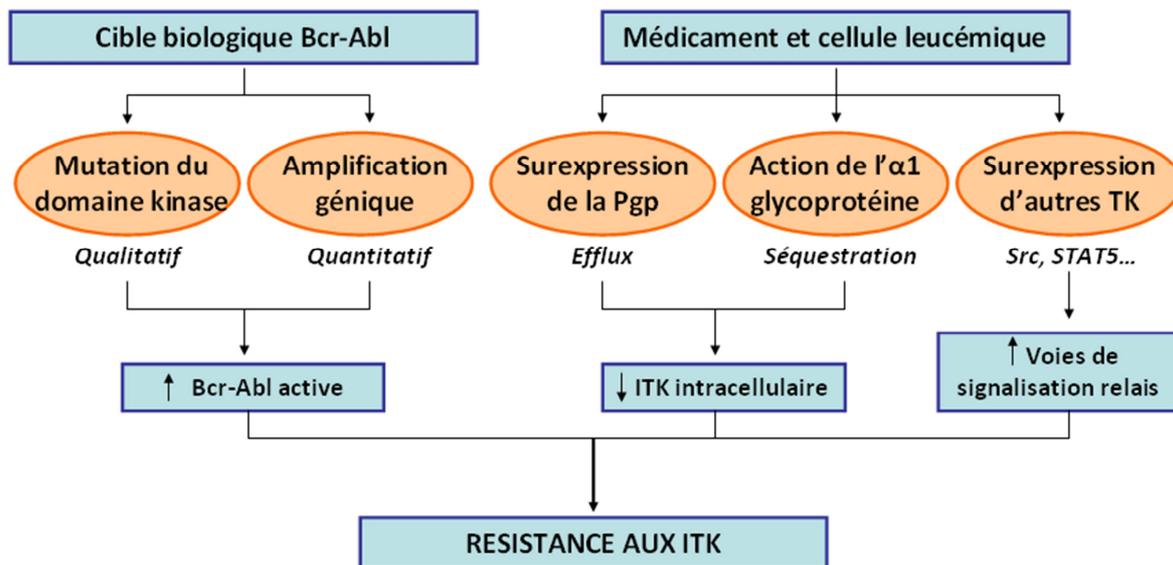


Figure 8 : Mécanismes de résistance au traitement par ITK

Une centaine de mutations de l'oncogène Bcr-Abl ont été décrites à l'origine d'une résistance au traitement par Imatinib. La proportion des patients traités par Imatinib présentant une mutation de Bcr-Abl est de 30 % lors de résistance primaire et 57 % lors de résistance secondaire (8). La plupart de ces résistances sont abolies par les ITK de 2^{ème} génération. Plusieurs études ont montré que le Dasatinib peut surmonter les résistances à l'Imatinib provoquées par les mutations du domaine de la kinase, l'hyperproduction de Bcr-Abl, l'amplification du gène MDR-1 et l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant la famille des Src kinases (23). Cependant, certaines mutations peuvent également conférer une résistance spécifique aux ITK de 2^{ème} génération, telles que T315A, V299L et F317L pour le Dasatinib, et Y253H, E255K/V, L273M et F359C/V pour le Nilotinib (1).

La mutation T315I, correspondant à la substitution d'une thréonine par une isoleucine au niveau du domaine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl, est l'une des mutations les plus préoccupantes car elle confère une résistance aux trois ITK. Elle représente 15 à 20 % des mutations observées au niveau de la cible biologique Bcr-Abl. De nouvelles thérapies, faisant appel à une 3^{ème} génération d'ITK, sont en cours de développement pour améliorer le pronostic des patients concernés.

La recherche de mutations ne doit pas être systématique. Elle n'est indiquée qu'en cas d'échec du traitement ou en cas de perte de la réponse moléculaire majeure associée à une augmentation de la valeur du transcrite de fusion Bcr-Abl d'un facteur 5 ou plus. Avant d'envisager l'hypothèse d'une résistance vraie, il est nécessaire de contrôler l'absence d'interactions médicamenteuses et de s'assurer de la bonne observance du traitement.

2.3.2.2 Interactions pharmacocinétiques (cf. Annexe II)

- **Par interaction avec le CYP450**

Les ITK indiqués dans la LMC sont largement métabolisés au niveau hépatique par les isoenzymes du CYP450, dont l'activité est caractérisée par de fortes variations inter-individuelles.

Les trois ITK sont des substrats du CYP3A4. Leur association avec des inducteurs (Rifampicine, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Méprobamate, Millepertuis...) ou des inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides, jus de pamplemousse...) de cette isoenzyme est déconseillée (27). Pour exemples, l'association à la Rifampicine induit une diminution de l'AUC du Dasatinib et du Nilotinib de 80 %, tandis que l'association aux antifongiques azolés augmente les concentrations plasmatiques de l'Imatinib de 40 % (19). Ces associations sont susceptibles de modifier l'exposition systémique à l'ITK, et ainsi d'augmenter le risque de toxicité ou d'échec thérapeutique.

Les trois ITK sont également inhibiteurs du CYP3A4. Ainsi, l'association de l'Imatinib à la Simvastatine, substrat du CYP3A4, entraîne une augmentation de l'AUC de la statine d'un facteur 3 (19). Il convient donc d'éviter l'association des ITK avec des substrats de cette isoenzyme, particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (Cisapride, Pimozide, Quinidine, Ciclosporine...).

L'Imatinib et le Nilotinib inhibent le CYP2C9, dont les anti-vitamines K sont substrats, majorant ainsi le risque hémorragique chez les patients traités (27). Tous deux inhibent également le CYP2D6. L'AUC du Métoprolol, substrat du CYP2D6, est augmentée de 23 % lors de l'administration d'Imatinib à la dose de 800 mg/jour. L'adaptation des doses ne semble pas nécessaire lors de la coprescription de l'Imatinib avec un substrat du CYP2D6, mais une surveillance clinique rapprochée est recommandée pour les substrats à fenêtre thérapeutique étroite tels que le Métoprolol (3).

- **Par interaction avec la Pgp**

A la différence du Nilotinib, l'Imatinib et le Dasatinib sont substrats de la Pgp. Des interactions sont décrites avec les inducteurs (Rifampicine, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne...) et inhibiteurs (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), Itraconazole, Ciclosporine...) de la Pgp, conduisant à la modification des concentrations intracellulaires pour ces deux ITK (19). Les IPP inhibent la Pgp et augmentent l'exposition à l'Imatinib et au Dasatinib. Cependant, en diminuant la sécrétion d'acide gastrique, les IPP diminuent la solubilité et donc l'absorption du Dasatinib de façon importante. La résultante de ces deux mécanismes conduit à une diminution de l'exposition au Dasatinib (28).

Par ailleurs, l'Imatinib et le Nilotinib sont inhibiteurs de la Pgp, effet non observé avec le Dasatinib. Ces deux ITK sont donc susceptibles de modifier les concentrations intracellulaires des médicaments substrats de la Pgp.

- **Autres mécanismes**

In vitro, l'Imatinib et le Dasatinib inhibent l'O-glucuroconjugaison du Paracétamol, en agissant sur les

enzymes Uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT), principalement sur UGT1A9 impliquée dans cette réaction (29). L'association du Paracétamol avec ces deux ITK est donc à manier avec précaution, particulièrement chez les patients insuffisants hépatiques.

2.3.2.3 Mauvaise observance

Chez les patients atteints de LMC, les données relatives à l'observance du traitement par ITK sont variables et parfois contradictoires. Selon le Réseau des défenseurs de la LMC, un patient sur cinq reconnaît ne pas suivre régulièrement son traitement par ITK (19). Cependant, la prévalence des patients non-observants semble plus élevée. D'après l'étude prospective ADAGIO évaluant le taux d'observance de 169 patients belges traités par Imatinib, celui-ci a été estimé à 36 %, sur la base du décompte des comprimés et des déclarations de patients (30). Par ailleurs, les résultats d'une étude réalisée en 2010 chez 131 patients traités par Imatinib (n=92), Dasatinib (n=21) et Nilotinib (n=18) indiquent que seuls 20 % des patients ont parfaitement respecté le schéma posologique prescrit (31). A ce jour, il n'existe pas d'études comparant directement les taux d'observance des patients traités par Imatinib vs ITK de 2^{ème} génération.

A la différence de nombreuses chimiothérapies administrées par voie injectable, les ITK sont des traitements chroniques pris par voie orale, le plus souvent à domicile, ce qui complique le contrôle médical et paramédical de l'observance. Or, l'exposition au traitement par ITK doit être continue et maintenue sur le long terme pour atteindre et conserver une réponse thérapeutique optimale.

Les études cliniques ont permis d'identifier de multiples facteurs considérés à risque de non-observance. Une revue de littérature publiée en 2012 a classé ces facteurs en 4 niveaux :

- Les facteurs intrinsèques au patient, à sa maladie, au médecin prescripteur et au traitement
- La relation entre le patient et son médecin, ainsi que sa perception du système de santé
- Les croyances et les connaissances du patient sur sa maladie et son traitement
- La rapidité de résultat et la perception des bénéfices du traitement (31).

Une grande partie des travaux visant à améliorer l'observance du traitement par ITK dans la LMC a cherché à intervenir sur les facteurs du 1^{er} niveau.

- **Facteurs de non-observance inhérents au patient, à sa maladie et au médecin prescripteur**

Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'influence des caractéristiques démographiques sur l'observance des patients. Dans une étude de 2010 menée chez 87 patients traités par Imatinib, l'âge médian des patients ayant un taux d'observance inférieur à 90 % était de 43,8 ans vs 53,8 ans pour ceux ayant un taux d'observance supérieur ou égal à 90 % (32). Cependant, d'autres études suggèrent un taux d'observance supérieur chez les patients plus jeunes ou ne mettent pas en évidence de différence significative selon l'âge. L'étude de l'observance en fonction du sexe retrouve les mêmes discordances. En revanche, l'observance est significativement supérieure chez les patients ayant des conditions de vie précaires avant la mise en place du traitement, mais le plus souvent diminuée chez les patients souffrant de complications de leur cancer ou de lourdes comorbidités

(31). Enfin, l'étude ADAGIO retrouve un taux d'observance supérieur chez les patients pris en charge par des médecins plus expérimentés (30).

- **Facteurs de non-observance inhérents au traitement par ITK**

L'observance des patients traités pour LMC est influencée par les modalités de prise du traitement par ITK. Ainsi, la prise biquotidienne de Nilotinib, associée au respect des 3 heures de diète pour chaque prise, peut être jugée contraignante et limiter l'observance de certains patients (27). De même, plusieurs études ont rapporté un taux d'observance diminué chez les patients traités par Imatinib à 600 mg/jour, par rapport aux patients recevant 400 mg/jour (31). Cette différence peut s'expliquer par la nature du schéma posologique, plus complexe pour des doses à 600 mg (1 comprimé à 400 mg + 2 comprimés à 100 mg ou 6 comprimés à 100 mg), mais aussi par la survenue d'effets indésirables, pour certains dose-dépendants donc plus fréquents à la dose de 600 mg/jour. En effet, bien que les thérapies ciblées soient généralement mieux tolérées que les médicaments de chimiothérapie conventionnelle, l'expérience clinique a démontré que les ITK ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ces effets peuvent retentir sur la qualité de vie quotidienne des patients et conduire à une moindre observance du traitement. Dans la littérature, le taux d'observance était significativement plus faible chez les patients traités par Imatinib souffrant d'asthénie, de nausées, de crampes musculaires, de douleurs osseuses ou articulaires (32).

La mauvaise observance est l'un des principaux facteurs de risque d'inefficacité du traitement par ITK. En effet, l'existence d'une relation de corrélation entre le taux d'observance et la réponse moléculaire majeure au traitement par Imatinib a été mise en évidence. Parmi 87 patients testés, une réponse moléculaire majeure a été observée chez 94,5 % des patients ayant un taux d'observance supérieur ou égal à 90 %, chez 28,4 % des patients ayant un taux d'observance inférieur à 90 % et chez aucun patient ayant un taux d'observance inférieur ou égal à 80 % (32). Ces derniers résultats confirment que la réponse au traitement par ITK est optimisée lorsque le patient adhère à la thérapie prescrite et qu'une mauvaise observance peut compromettre le succès thérapeutique.

2.3.3 Stratégie thérapeutique

L'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib ont tous trois été approuvés pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée. Le choix de la molécule la mieux adaptée repose sur 3 critères principaux : l'efficacité, la sécurité de l'ITK et les caractéristiques individuelles du patient, auxquels s'ajoute le coût du traitement (cf. Figure 9).

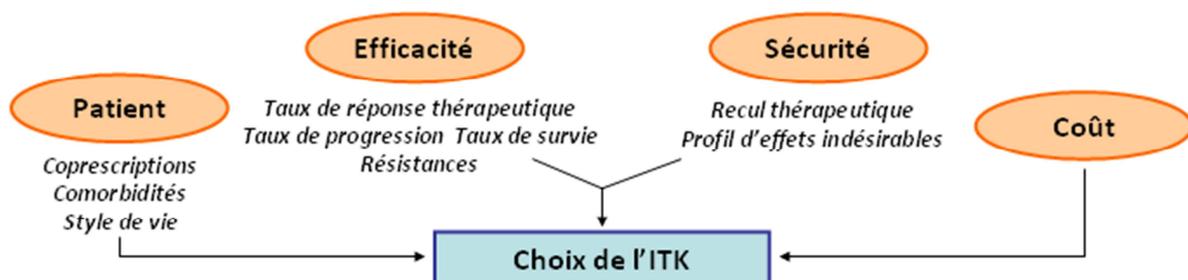


Figure 9 : Critères de choix du traitement par ITK

- **Efficacité du traitement**

Les données issues des études DASASION et ENESTnd ont démontré que les ITK de 2^{ème} génération permettent l'obtention plus rapide, profonde et durable des réponses cytogénétique et moléculaire majeures à 12 mois, avec un risque significativement plus faible de progression après une durée médiane de traitement de 14 mois (cf. Tableau III) (22). Sur la base de ces essais cliniques et en l'absence de comparaison directe, le rapport de l'Agence européenne des médicaments (EMA) indique que l'efficacité du Dasatinib est du même ordre que celle du Nilotinib (33). En conséquence, les experts semblent privilégier à ce jour l'utilisation des ITK de 2^{ème} génération comme thérapie de 1^{ère} ligne pour les patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée ou conseillent de les adopter de façon précoce en cas de réponse suboptimale observée après 3 mois de traitement par Imatinib (4). Toutefois, les résultats des études DASASION et ENESTnd indiquent un taux de survie globale à 12 et 24 mois similaire pour les patients traités par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib. Ainsi, les dernières recommandations éditées par le National Comprehensive Cancer Network ne préconisent pas particulièrement l'un de ces trois ITK en 1^{ère} intention pour initier un traitement de LMC-PC (1).

Tableau III : Réponse cytogénétique, moléculaire et progression sous ITK d'après les données des études DASASION et ENESTnd

Réponse au traitement Essais cliniques	DASASION		ENESTnd		
	Dasatinib 100 mg/jr	Imatinib 400 mg/jr	Nilotinib 600 mg/jr	Nilotinib 800 mg/jr	Imatinib 400 mg/jr
Réponse cytogénétique majeure à 12 mois	83 %	72 %	80 %	78 %	65 %
Réponse moléculaire majeure à 12 mois	46 %	28 %	44 %	43 %	22 %
Taux de progression vers LMC-PA ou PB	1,9 %	3,5 %	< 1 %	< 1 %	4 %

Concernant l'approche économique, le traitement journalier par Dasatinib ou Nilotinib est plus onéreux qu'un traitement par Imatinib. Cependant, les ITK de 2^{ème} génération présentent des économies substantielles de coût, avec un risque moindre d'évolution vers une phase avancée de la maladie dont la prise en charge s'avère plus coûteuse.

Ainsi, le choix entre Imatinib, Dasatinib et Nilotinib comme traitement de 1^{ère} ligne de la LMC-PC nouvellement diagnostiquée dépend moins de l'efficacité statistique et du coût du traitement que des facteurs individuels propres à chaque patient et à chaque ITK.

- **Sécurité du traitement**

La sécurité du traitement est un élément essentiel à prendre en considération lors du choix de l'ITK. La prescription doit tenir compte du profil d'effets indésirables spécifique à chaque ITK pour s'adapter aux caractéristiques du patient, en considérant les comorbidités, les coprescriptions et le

style de vie spécifiques à chacun. Alors que l'Imatinib est une molécule plus ancienne et mieux connue, le recul thérapeutique reste limité pour les ITK de 2^{ème} génération. Or, la connaissance du profil de tolérance propre à chaque ITK est un outil indispensable pour réaliser un choix thérapeutique au cas par cas.

La Pharmacovigilance correspond à la phase IV de l'AMM : elle assure l'évaluation continue de la balance bénéfique/risque des médicaments après leur commercialisation, lors de leur utilisation en pratique courante. De ce fait, l'exploitation des données de Pharmacovigilance permet la réalisation de comparaisons entre les profils de tolérance des molécules d'une même classe thérapeutique. L'étude présentée ci-après, réalisée par analyse des données de Pharmacovigilance enregistrées en France pour les trois ITK depuis leur commercialisation, vise à dégager un profil de tolérance propre à chaque molécule. La meilleure connaissance des effets indésirables caractéristiques de chaque ITK doit permettre d'adapter les prescriptions selon les caractéristiques individuelles des patients, l'objectif final étant d'optimiser l'observance et ainsi d'augmenter les chances de succès thérapeutique.

3 RECUEIL DES EFFETS INDÉSIRABLES NOTIFIÉS

3.1 Le système de Pharmacovigilance en France

3.1.1 Organisation et missions du système de Pharmacovigilance

Le système français de Pharmacovigilance est structuré selon trois niveaux :

- **Niveau local**

Le niveau local est représenté par les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ou tout autre membre d'une profession de santé), les patients, les associations agréées de patients et les entreprises du médicament. Depuis le 8 Novembre 2012, les prescripteurs et les pharmaciens ont pour obligation de notifier aux structures de Pharmacovigilance, sans délai, toute présomption d'effet indésirable en rapport avec l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments (34). Les autres catégories de déclarants ont également la possibilité de notifier tout effet indésirable médicamenteux dont ils auraient connaissance, sans obligation de déclaration.

Ce système de recueil décentralisé est fondé sur la notification spontanée des effets indésirables. D'après la définition retenue par l'Organisation mondiale de la santé en 1972, un effet indésirable médicamenteux est caractérisé par la survenue d'une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

- **Niveau régional**

La correspondance régionale est assurée par les Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Le réseau français est constitué de 31 CRPV répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. Ces centres ont une mission de surveillance des effets indésirables médicamenteux (par la collecte, la documentation, l'analyse des notifications d'effets indésirables) et d'expertise (par la réalisation d'enquêtes et l'évaluation de dossiers de Pharmacovigilance). Ils assurent également une mission d'information sur le médicament et son bon usage auprès des professionnels de santé et des particuliers.

- **Niveau national**

La mise en œuvre du système national est coordonnée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle s'appuie sur le Comité technique de Pharmacovigilance et sur la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé. Le Comité technique se charge de collecter et d'évaluer les informations et les résultats des travaux fournis par les CRPV. A l'appui de ce travail, la Commission de suivi peut soumettre au Directeur général de l'ANSM un avis

sur les mesures correctives à prendre pour améliorer la sécurité d'emploi des médicaments et proposer des enquêtes et des travaux qu'elle estime utile à l'exercice de la Pharmacovigilance.

Depuis 1985, les déclarations d'effets indésirables médicamenteux collectées, évaluées et validées par les CRPV sont enregistrées dans la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV). La centralisation de ces notifications sous forme de « fiche dense » (cf. Annexe III) dans une base informatique unique et commune aux 31 CRPV facilite l'exploitation et l'évaluation des données au niveau national.

3.1.2 Présentation de la méthode d'imputabilité française

En Pharmacovigilance, établir l'imputabilité consiste à évaluer le lien causal susceptible d'exister entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. La méthode d'imputabilité française actuelle, en vigueur depuis 1985, repose sur un modèle algorithmique et constitue un outil simple d'évaluation de la relation entre médicament et effet indésirable (35). Cette méthode envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, établie de manière indépendante pour chaque médicament à partir des données cliniques et paracliniques (cf. Annexe IV), et l'imputabilité extrinsèque, correspondant à une cotation systématisée à partir des données de la littérature.

- **Imputabilité intrinsèque**

Le score d'imputabilité intrinsèque fait intervenir 7 critères répartis en deux groupes :

- **Trois critères chronologiques :**
 - * Délai de survenue de l'effet indésirable suite à l'administration du médicament
 - * Evolution de l'effet indésirable après l'arrêt du médicament
 - * Conséquences d'une réintroduction du médicament
- **Quatre critères sémiologiques :**
 - * Existence d'une explication pharmacologique connue
 - * Existence d'explications non médicamenteuses (diagnostics différentiels)
 - * Existence d'examens complémentaires spécifiques et fiables prouvant la cause iatrogène
 - * Existence d'un facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament

L'analyse de ces critères permet de retenir une imputabilité intrinsèque douteuse (I1), plausible (I2), vraisemblable (I3) ou très vraisemblable (I4) en faveur d'un effet indésirable médicamenteux.

- **Imputabilité extrinsèque**

Le score d'imputabilité extrinsèque permet de définir l'effet indésirable médicamenteux comme :

- * Notoire (B3)
- * Non notoire mais ayant fait l'objet d'une à deux publications scientifiques (B2)
- * Non décrit conformément aux définitions de B3 et B2 (B1)
- * Jamais publié (B0).

La combinaison de ces deux scores d'imputabilité permet d'évaluer avec pertinence la responsabilité d'un médicament considéré suspect dans la survenue d'un effet indésirable.

3.2 Méthodologie de l'étude

3.2.1 Qualification de l'étude

L'étude réalisée est une étude rétrospective, descriptive et comparative. Elle prend en compte l'ensemble des effets indésirables notifiés en France sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib depuis le 7 Novembre 2001, date d'obtention de l'AMM de l'Imatinib, jusqu'au 31 Décembre 2012. Les notifications étudiées proviennent des données de Pharmacovigilance collectées et retranscrites de manière standardisée dans les fiches denses de la BNPV.

3.2.2 Modalités de recueil des données

3.2.2.1 Critères de sélection

Les données de l'étude ont été extraites de la BNPV par l'intermédiaire de trois requêtes, réalisées de façon indépendante pour chacun des ITK étudiés. Chaque requête a permis d'isoler l'ensemble des notifications pour lesquelles l'ITK était considéré suspect dans la survenue d'un effet indésirable ou participait à une interaction médicamenteuse responsable d'un effet indésirable. La date limite de notification retenue a été fixée au 31 Décembre 2012.

3.2.2.2 Critères d'exclusion

La lecture des fiches denses correspondant aux notifications identifiées à partir des trois requêtes a permis d'éliminer les cas figurant en doublon et les cas s'avérant d'origine non médicamenteuse lors du suivi des dossiers par les CRPV. De même, les notifications sous ITK prescrits dans une indication autre que la LMC (LAL, syndromes hyperéosinophiliques, GIST, dermatofibrosarcome protuberans, hors AMM) ont été écartées de l'analyse (cf. Figure 10).

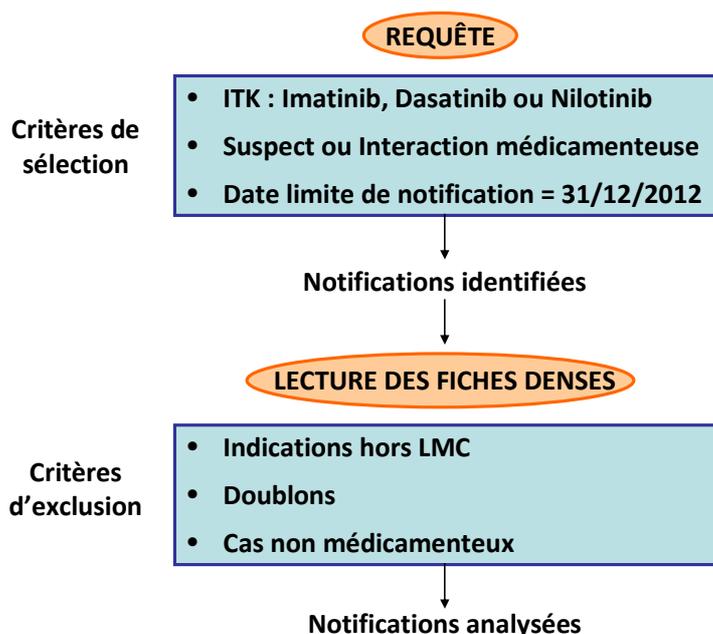


Figure 10 : Méthodologie de l'étude

3.2.2.3 Variables analysées

Les données de Pharmacovigilance nécessaires à l'étude ont été extraites à partir des fiches denses des notifications retenues pour l'analyse. Les informations suivantes ont été recueillies et formatées sous Excel pour simplifier leur exploitation statistique :

- **Données relatives à la notification**
 - Année de notification
- **Données relatives au patient**
 - Âge et sexe
 - Comorbidités et facteurs favorisant la survenue de l'effet indésirable
- **Données relatives au traitement par ITK**
 - Posologie du médicament
 - Date de début et date de fin de traitement
 - Coprescriptions
- **Données relatives à l'effet indésirable**
 - Nature de l'effet indésirable
 - Classe d'organes affectée par l'effet indésirable : selon la classification par « System Organ Class » (SOC), validée au niveau international (cf. Annexe V).
 - Gravité de l'effet indésirable : en cas d'hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité permanente, mise en jeu du pronostic vital, décès, anomalie congénitale ou situation médicale jugée significativement grave.
 - Délai de survenue de l'effet indésirable : nombre de jours écoulés entre la date de début de traitement par ITK et la date de survenue de l'effet indésirable *ou* nombre de jours écoulés entre la date de début de traitement par ITK et la date de diagnostic de l'effet indésirable lorsque la date de survenue n'est pas connue.
 - Evolution de l'effet indésirable : guérison complète avec ou sans séquelles, guérison en cours, sujet non encore rétabli, décès directement ou indirectement lié à l'effet indésirable, évolution inconnue.
 - Prise en charge de l'effet indésirable : traitement symptomatique, stratégie thérapeutique retenue concernant l'ITK suspecté (poursuite, arrêt temporaire ou définitif, reprise à dose identique ou diminuée, tolérance en cas de réintroduction).
 - Caractère inattendu de l'effet indésirable : lorsque la nature ou la gravité de l'effet n'est pas mentionnée dans le RCP, sur la base des monographies du Vidal mises à jour en 2013 (cf. Annexes VI, VII et VIII) (3) (23) (26).
 - Taux de notification : rapport entre le nombre d'effets indésirables notifiés relatifs à une classe d'organes en particulier et le nombre total d'effets indésirables notifiés (exprimé en % pour un ITK donné).

3.2.2.4 Réimputation des cas retenus

Les notifications retenues dans cette étude sont issues des données enregistrées dans la BNPV par les 31 CRPV, entre 2001 et 2012. Malgré l'utilisation de la méthode d'imputabilité française, qui permet de standardiser l'analyse des cas notifiés, des variations dans l'imputation médicamenteuse peuvent être observées selon l'interprétation de cette méthode par chacun et selon l'état des connaissances scientifiques au moment de l'enregistrement du cas.

Afin d'homogénéiser l'imputation médicamenteuse et d'en minimiser les biais, une réévaluation des scores d'imputabilité intrinsèque a été réalisée pour toutes les notifications retenues et a conduit, pour certaines, à une réimputation chronologique et/ou sémiologique.

3.2.3 Analyse biostatistique des données

3.2.3.1 Méthode statistique

Dans un premier temps, une étude descriptive des données brutes extraites de la BNPV a été réalisée en analysant la répartition des effets indésirables par classe d'organes, critère de gravité et caractère attendu ou inattendu pour chaque ITK étudié.

Les résultats formulés à partir de l'étude descriptive ont ensuite été complétés par la réalisation d'une étude comparative. Les taux de notification des effets indésirables par classe d'organes ont été comparés entre chaque ITK, par application du test du χ^2 ou du test exact de Fisher, afin d'émettre des hypothèses sur l'existence d'une relation causale entre l'un des trois ITK et la survenue d'effets indésirables associés à un SOC en particulier.

3.2.3.2 Degré de signification statistique retenu

Le seuil de signification statistique a été fixé à 5 % (risque $\alpha = 0,05$; intervalle de confiance à 95 %).

3.2.4 Recherche bibliographique

Afin de compléter les résultats de cette étude et les informations fournies par les RCP des ITK, une analyse des données bibliographiques a été réalisée à partir des bases de données Drugdex et Pubmed-Medline.

4

4.1 Caractéristiques des notifications analysées

4.1.1 Courbes de notification

Dans cette étude, 731 notifications d'effets indésirables ont été retenues et analysées, avec une majorité de cas rapportés sous Imatinib, molécule la plus ancienne, mise à disposition depuis 2001 en France. La répartition des notifications par molécule et le nombre d'effets indésirables notifiés correspondant ont été reportés dans le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des notifications et des effets indésirables notifiés par ITK

BNPV	ITK	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Total
	Nombre de notifications retenues	532 (72,8 %)	115 (15,7 %)	84 (11,5 %)	731
	Nombre d'effets indésirables notifiés	669 (71,1 %)	161 (17,1 %)	111 (11,8 %)	941

Le nombre moyen de notifications enregistrées sous Imatinib est de 48 cas par an. La 1^{ère} notification date de Janvier 2002. Elle est suivie d'un pic de déclaration en 2004, année d'obtention de l'agrément aux collectivités de la spécialité Glivec®. Le nombre moyen de notifications enregistrées sous Dasatinib et Nilotinib est respectivement de 16 et 17 cas par an (cf. Figure 11).

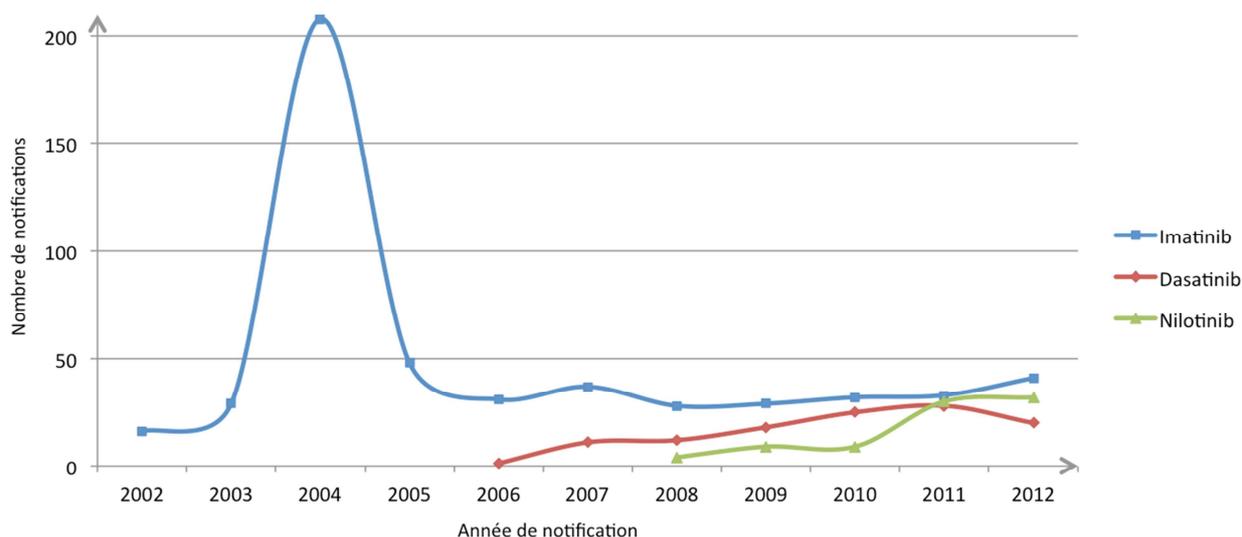


Figure 11 : Courbes de notification des effets indésirables sous ITK entre 2002 et 2012

4.1.2 Populations

Les caractéristiques démographiques des patients ont été reportées dans le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques démographiques des patients traités par ITK dans l'étude

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Nombre de patients		532	115	84
Sexe	Femmes	253	62	32
	Hommes	277	51	51
	Non renseigné	2	2	1
	Sex ratio	1,09	0,82	1,59
Age (ans)	Moyenne	58,6	58,9	59,9
	Ecart-type	15,7	17,3	13,2
	Médiane	60,0	61,5	60
	Minimum	2	2	30
	Maximum	90	89	87

La répartition par sexe indique une prédominance masculine chez les patients traités par Imatinib et Nilotinib, et une prédominance féminine chez les patients traités par Dasatinib. En revanche, la comparaison des populations ne retrouve pas de différence significative entre les moyennes d'âge des patients traités par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib. Dans l'étude, la moyenne d'âge globale des patients sous ITK est de 59,1 ans lors de la survenue de l'effet indésirable.

4.1.3 Traitements

La posologie médiane est de 400 mg/jour sous Imatinib, 100 mg/jour sous Dasatinib et 800 mg/jour sous Nilotinib. Dans 69 %, 76 % et 77 % des cas respectivement notifiés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, l'ITK est le seul médicament retenu suspect dans la survenue de l'effet indésirable notifié.

4.2 Analyse descriptive des effets indésirables notifiés

4.2.1 Imatinib

4.2.1.1 Bilan des effets indésirables notifiés

Dans la BNPV, 669 effets indésirables ont été notifiés sous Imatinib durant la période de l'étude, correspondant à 189 types d'effets indésirables différents.

Le SOC le plus représenté est celui des affections de la peau et du tissu sous-cutané, correspondant à 108 effets indésirables notifiés (16,1 % des effets totaux). Trois autres SOC sont prédominants dans la répartition des effets indésirables : les affections hématologiques (10,3 %), les troubles généraux

majoritairement représentés par les œdèmes localisés (10,3 %) et les atteintes tumorales bénignes et malignes (10,2 %) (cf. Figure 12).

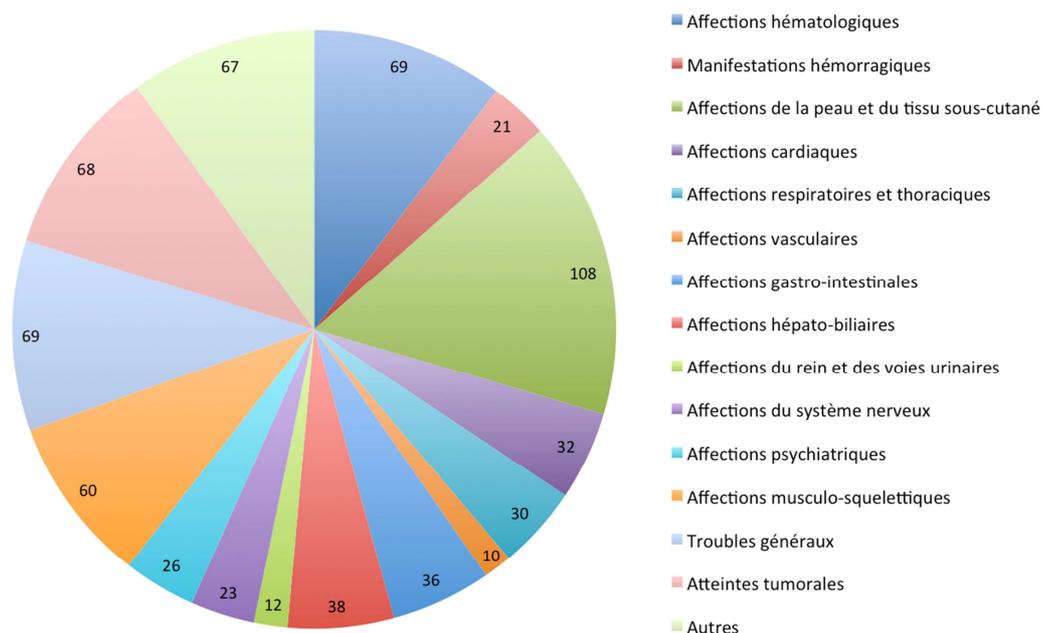


Figure 12 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Imatinib par SOC

Les effets répartis par SOC sont détaillés dans l'Annexe IX. Le tableau VI reprend les 10 effets les plus fréquemment notifiés sous Imatinib. Il mentionne pour chacun le nombre de notifications faisant état de l'effet dans l'étude ainsi que son rang de notification (classement de l'effet par rapport à son taux de notification).

Tableau VI : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Imatinib

Effets indésirables		Nombre	Rang
Rétention hydrique	Œdèmes localisés	51	1
	Poids augmenté	30	2
Effets hématologiques	Thrombopénie	21	4
	Leuco-neutropénie	20	5
	Anémie	14	9
	Pancytopénie	14	9
Effets musculaires	Crampes	23	3
	Myalgies	19	6
Autres	Eruption non spécifiée	16	7
	Cancer de la prostate	15	8

Parmi les 669 effets indésirables notifiés sous Imatinib,

- 343 effets (51,3 %) ont été jugés graves : parmi eux, 189 effets (28,3 %) ont conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 64 effets (9,6 %) ont mis en jeu le pronostic vital du patient et 30 effets (4,5 %) ont évolué vers un décès ;

- 124 effets (18,5 %) ont été jugés inattendus (cf. Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des effets indésirables notifiés sous Imatinib par gravité et caractère attendu

Effets indésirables	Non graves	Graves	Total
Attendus	310 (46,3 %)	235 (35,1 %)	545 (81,5 %)
Inattendus	16 (2,4 %)	108 (16,2 %)	124 (18,5 %)
Total	326 (48,7 %)	343 (51,3 %)	669 (100 %)

4.2.1.2 Effets indésirables attendus

Les effets hématologiques et les effets associés à une rétention hydrique représentent 24,5 % soit près d'un quart des effets indésirables notifiés sous Imatinib.

- **Effets hématologiques**

Les effets hématologiques sont observés précocement lors du traitement par Imatinib, avec un délai médian de survenue inférieur à 8 semaines, quelle que soit la lignée sanguine affectée. Un tiers des effets hématologiques notifiés correspond à des atteintes sévères de grade 3 à 4 (cf. Annexe X). Ces effets affectent autant les hommes que les femmes (sex ratio = 1,0).

On dénombre 21 cas de thrombopénie (délai médian = 51 jours), dont 8 cas de grade 3 à 4. Dans 19 % des cas, la thrombopénie s'est compliquée de manifestations hémorragiques : 2 hémorragies digestives, 1 hématome sous-dural et 1 hématome de la face. On recense également 20 cas de leucocytopénie (délai médian = 42 jours), dont 7 cas de grade 3 à 4, et 14 cas d'anémie (délai médian = 52 jours), dont 3 cas de grade 3 à 4. L'atteinte hématologique peut affecter simultanément les trois lignées sanguines, avec 14 cas de pancytopénies (délai médian = 64 jours), dont 4 cas de grade 3 à 4.

Dans les notifications enregistrées, 16 atteintes (23,2 % des effets hématologiques) ont conduit à l'interruption de l'Imatinib (information manquante dans 23 cas). Dans 3 cas, le traitement a été repris sans récurrence des désordres hématologiques et dans 4 cas, la réintroduction s'est compliquée d'une récurrence de ces troubles, malgré la diminution de posologie mentionnée dans 2 déclarations.

- **Rétention hydrique**

Les œdèmes localisés figurent au 1^{er} rang des effets indésirables et représentent 7,6 % des effets notifiés sous Imatinib. Ils affectent plus fréquemment les femmes (sex ratio = 0,9) et surviennent le plus souvent en début de traitement (délai médian = 90 jours, min = 1 jour ; max = 3 ans). Dans la moitié des cas, il s'agit d'œdèmes palpébraux et périorbitaires, mais d'autres localisations ont été rapportées (œdèmes maculaires et génitaux notamment). Des œdèmes des membres inférieurs ont été observés indépendamment de perturbations cardiaques, hépatiques ou rénales. Dans plus de 8 cas sur 10, les œdèmes notifiés sont des effets sans caractère de gravité.

La prise de poids se place au 2^{ème} rang des effets indésirables notifiés sous Imatinib. Elle varie de 2 à 15 kg, survient le plus souvent en début de traitement (délai médian = 78 jours, min = 8 jours ; max = 1,4 ans) et est associée à la survenue d'œdèmes dans plus de 6 cas sur 10.

- **Affections cutanées**

Les affections de la peau prédominent dans la population féminine (sex ratio = 0,8) et sont principalement représentées par les éruptions cutanées. Il s'agit le plus souvent d'éruptions érythémateuses, maculo-papuleuses et eczématiformes, mais dans un quart des cas, la nature de l'éruption n'est pas précisée. Ces atteintes surviennent préférentiellement en début de traitement (délai médian = 54 jours, min = 1 jour ; max = 6,7 ans) et sont considérées non graves dans les trois quarts des cas. Des atteintes lichénoïdes à type de lichen plan et des atteintes psoriasiques ont été rapportées avec un délai médian de 124 jours et confirmées par biopsie cutanée dans la moitié des cas. Une dépigmentation cutanée a été observée chez 3 patients après plusieurs années de traitement et 3 réactions de photosensibilité ont été signalées au niveau des zones photo-exposées.

- **Affections musculo-squelettiques**

Avec 53 cas, les myalgies, crampes musculaires, arthralgies et douleurs osseuses représentent 7,9 % des effets indésirables notifiés sous Imatinib. Elles surviennent plus fréquemment chez les hommes (sex ratio = 1,6) avec un délai médian de 74 jours (min = 1 jour ; max = 4,8 ans). Dans 58,5 % des cas, ces atteintes n'entraînent pas d'interruption de traitement, et dans près de 9 cas sur 10, elles ne présentent pas de caractère de gravité. Néanmoins, 3 cas de complications par nécrose ont été déclarés, dont 1 cas de nécrose de la tête fémorale nécessitant la pose d'une prothèse de hanche.

- **Affections cardiaques**

On dénombre 8 cas d'insuffisance cardiaque et 4 cas de décompensation cardiaque globale sous Imatinib. L'insuffisance cardiaque survient dans un délai médian de 317 jours (min = 18 jours ; max = 6,7 ans) et prédomine dans la population masculine (sex ratio = 1,7). Seul un patient présentait un terrain cardiovasculaire à risque, avec une cardiopathie ischémique connue traitée par pontage aorto-coronarien et angioplasties avant l'instauration de l'Imatinib. Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est retrouvée dans 4 cas, et associée au diagnostic de cardiomyopathie dilatée dans 3 cas.

Cinq notifications d'arythmies ont été recensées sous Imatinib : 2 tachycardies atriales, 2 fibrillations atriales et 1 tachycardie ventriculaire (délai médian = 87 jours, min = 42 jours ; max = 138 jours). Trois des 5 patients concernés avaient déjà présenté des troubles du rythme avant l'instauration du traitement par Imatinib. Aucun allongement de l'espace QT n'a été notifié.

L'Imatinib a été retenu suspect dans la survenue de 4 atteintes ischémiques coronaires, incluant 1 cas d'angor et 3 cas d'infarctus de myocarde (IDM). Des facteurs de risque cardiovasculaires ont été identifiés chez les 4 patients concernés. Dans 3 cas, l'Imatinib était arrêté au moment de l'effet indésirable et relayé par Nilotinib ou Dasatinib, également considérés suspects. L'IDM diagnostiqué

en cours de traitement par Imatinib s'est manifesté chez une patiente de 49 ans, aux antécédents cardiovasculaires familiaux connus. La coronarographie a retrouvé une origine thrombotique par occlusion de l'artère coronaire distale droite.

- **Affections digestives**

Les affections digestives, incluant les effets gastro-intestinaux, hépato-biliaires et pancréatiques, représentent 11,0 % des effets indésirables notifiés sous Imatinib.

Les désordres gastro-intestinaux sont principalement représentés par la survenue de diarrhée (n=11) et d'inflammations muqueuses (n=5).

Les atteintes hépatiques prédominent dans la population féminine (sex ratio = 0,7). Elles surviennent dans un délai médian de 148 jours (min = 4 jours ; max = 2,8 ans) et évoluent favorablement à l'arrêt du traitement. Les atteintes cytolytiques sont plus fréquemment notifiées que les atteintes cholestatiques. Un cas d'hépatite fulminante a été signalé chez une femme de 46 ans, après 8 mois de traitement par Imatinib, nécessitant une transplantation hépatique.

Deux pancréatites aiguës ont été notifiées, sans que la responsabilité de l'Imatinib ne puisse être clairement établie. Dans un cas, une dilatation des voies biliaires sans lithiase visualisée a été mise en évidence à l'échographie. Dans l'autre, l'histoire de la maladie retrouve une infection traitée par antibiotiques et corticoïdes une semaine avant la survenue de l'atteinte pancréatique.

4.2.1.3 Effets indésirables inattendus

- **Affections cutanées**

Parmi les effets indésirables cutanés non mentionnés dans le RCP, un cas d'érythème noueux a été décrit chez une patiente de 23 ans, après 6,5 mois de traitement par Imatinib. Cependant, l'imputabilité sémiologique reste faible devant la participation possible d'une cause non médicamenteuse (infection vaginale à *Chlamydia*).

En revanche, il est intéressant de souligner la notification de 4 cas de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), d'imputabilité douteuse à vraisemblable. Pour chaque cas déclaré, l'éruption cutanée observée s'accompagne d'une hyperéosinophilie :

- Le 1^{er} cas de DRESS est signalé en 2004 chez une patiente de 78 ans, traitée par Imatinib depuis 40 jours. Les manifestations cutanées se présentent sous la forme d'un exanthème diffus fébrile avec adénopathies et s'améliorent à partir du 6^{ème} jour après l'arrêt du traitement. L'Imatinib est le seul médicament suspect, mais la découverte d'une septicémie à *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible doit être prise en compte comme possible facteur favorisant ou aggravant du DRESS.
- Le 2^{ème} cas de DRESS est déclaré en 2005, chez une patiente de 77 ans, traitée par Imatinib depuis 19 jours. Le tableau clinique fait état d'une éruption cutanée polymorphe fébrile avec

érosions buccales et œdème du visage, associée à une lymphadénite sans atteinte viscérale. La toxidermie est confirmée par biopsie cutanée. Seul l'Imatinib est retenu comme médicament suspect devant l'amélioration des symptômes dès 10 jours après son arrêt et la récurrence de l'éruption cutanée fébrile 12 heures après sa réintroduction.

- Concernant les deux autres DRESS notifiés sous Imatinib, le délai de survenue est moins évocateur (6 et 8 jours) mais reste compatible. Dans les deux cas, une atteinte hépatique et une hyperthermie sont signalées, et le délai de régression n'est pas connu. Dans un cas, l'Allopurinol et l'Hydroxyurée sont également suspects.

- **Événements ischémiques**

Des événements ischémiques ont été enregistrés sous Imatinib avec une imputabilité douteuse :

- Deux accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ont été déclarés, l'un chez un patient de 88 ans porteur de comorbidités (fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique), l'autre chez une patiente de 72 ans sans facteur de risque connu.
- Quatre cas d'ischémie périphérique ont été décrits sous Imatinib, avec un délai médian de survenue de 4 ans (min = 28 jours ; max = 6,3 ans), chez des patients tous porteurs de comorbidités (tabac, diabète de type II, suspicion de vascularite cryoglobulinémique), dont un patient précédemment traité par Nilotinib. Dans 3 cas, l'effet s'est compliqué de nécrose.

- **Affections rénales**

Un cas de coliques néphrétiques à répétition a été signalé sous Imatinib. Cette notification fait état d'une dizaine de récurrences durant la 1^{ère} année de traitement par Imatinib, chez un patient ayant pour antécédent deux épisodes de coliques néphrétiques antérieurs au traitement par ITK. La valeur de l'uricémie n'est pas connue. Cependant, l'hémogramme était entièrement normalisé durant la période de récurrences et aucune étiologie non médicamenteuse n'a été retrouvée pour expliquer la fréquence de ces épisodes.

- **Désordres endocriniens**

Des effets indésirables endocriniens, non mentionnés dans le RCP, ont été notifiés sous Imatinib. On retrouve ainsi 2 cas de nodules thyroïdiens avec hyperthyroïdie (et présence d'un goitre multinodulaire pour l'un) et 1 cas de syndrome de Cushing confirmé par dosages hormonaux. Ces effets survenant après plusieurs années de traitement et sans examens complémentaires pouvant exclure une origine non médicamenteuse, l'imputabilité retenue pour l'Imatinib est douteuse.

- **Affections neuro-psychiatriques**

Deux types d'atteintes neurologiques inattendues ont été signalés avec une imputabilité douteuse :

- Un cas de sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) notifié chez une patiente de 73 ans traitée depuis 510 jours par Imatinib ;

- Deux cas de syndrome myasthénique (maladie de Lambert-Eaton) notifiés avec un délai de survenue médian de 4 ans.

Parmi les effets indésirables graves et inattendus psychiatriques, deux notifications mentionnent la survenue de troubles délirants, en moyenne 2,4 ans après l'initiation du traitement par Imatinib. L'un des cas se manifeste sous forme de délire mystique chez un patient présentant un terrain favorisant (notion de dépression sous IFN- α et d'épisode maniaque sous corticoïdes). L'autre cas consiste en un délire de persécution chez un patient sans antécédent.

Par ailleurs, il est important de souligner l'enregistrement de 5 cas de tentatives de suicide et 2 cas de suicides dans la BNPV, représentant 1,0 % des effets indésirables notifiés sous Imatinib, avec un délai de survenue médian de 2 ans (min = 60 jours ; max = 6 ans). Ces effets prédominent dans la population masculine (sex ratio = 2,5) et surviennent à l'âge moyen de 56,7 ans (min = 43 ans ; max = 73 ans), sans historique de traitement par IFN- α . Six patients sur 7 étaient considérés dépressifs au moment de l'acte.

- **Atteintes tumorales**

Parmi les atteintes tumorales secondaires notifiées sous Imatinib, 64 cas de tumeurs malignes ont été déclarés avec un délai médian de survenue de 2,8 ans, dont 8 se sont avérés d'évolution fatale connue. Ces tumeurs sont principalement représentées par les cancers de la prostate (15 notifications soit 23,4 % des atteintes tumorales malignes notifiées). Ainsi, bien qu'inattendu, le cancer de la prostate figure au 8^{ème} rang des effets indésirables notifiés sous Imatinib. Parmi les 15 cas déclarés, 6 patients présentaient des facteurs favorisants connus (tabac, adénome prostatique, antécédent familial de cancer solide).

- **Tératogenèse et spermatogenèse**

Les données recueillies dans la BNPV font état d'un avortement spontané à 10 semaines d'aménorrhée et d'une interruption thérapeutique de grossesse pour anasarque fœto-placentaire à 16 semaines d'aménorrhée, chez deux femmes traitées par Imatinib au moment de la conception et durant la grossesse. Chez l'homme, un cas de tératospermie a été signalé, avec une numération et une mobilité des spermatozoïdes conservées, mais seulement 8 % de formes typiques retrouvées. Un cas de diminution du fibrinogène et des transaminases sans conséquence clinique et un cas d'hydronéphrose ont été observés chez des enfants nés d'un parent traité par Imatinib.

4.2.2 Dasatinib

4.2.2.1 Bilan des effets indésirables notifiés

Dans la BNPV, 161 effets indésirables ont été notifiés sous Dasatinib durant la période de l'étude, correspondant à 64 types d'effets indésirables différents.

Le SOC le plus représenté est celui des affections respiratoires et thoraciques, correspondant à 61 effets indésirables notifiés (37,9 % des effets totaux). Trois autres SOC sont prédominants dans la répartition des effets indésirables : les affections cardiaques (11,8 %), les troubles généraux incluant œdèmes et situations d'anasarque (8,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (7,5 %) (cf. Figure 13).

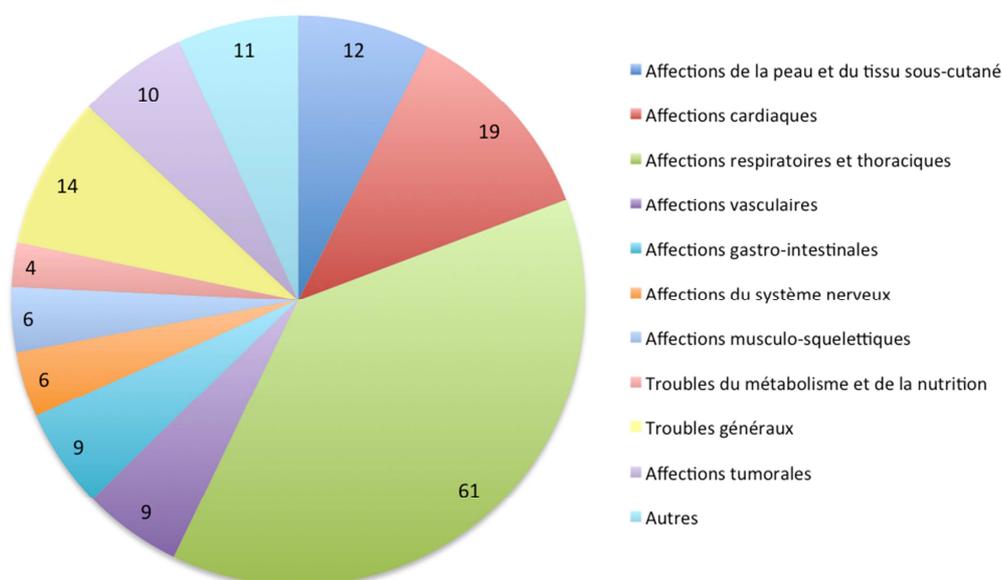


Figure 13 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Dasatinib par SOC

Ces effets répartis par SOC sont détaillés dans l'Annexe XI. Le tableau VIII reprend les 10 effets les plus fréquemment notifiés sous Dasatinib dans l'étude.

Tableau VIII : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Dasatinib

Effets indésirables		Nombre	Rang
Rétention hydrique	Epanchement pleural*	35	1
	Hypertension artérielle pulmonaire*	20	2
	Insuffisance cardiaque*	6	3
	Œdème localisé*	5	4
	Epanchement péricardique*	4	5
Effets cutanés	Eruption non spécifiée	5	4
Autres	Fièvre	5	4
	Arthralgie	4	5
	Céphalées	3	6
	Diarrhée	3	6

* Effets indésirables décrits sous le terme "rétention hydrique" dans le RCP

Parmi les 161 effets indésirables notifiés sous Dasatinib,

- 130 effets (80,7 %) ont été jugés graves : parmi eux, 85 effets (52,8 %) ont conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 19 effets (11,8 %) ont mis en jeu le pronostic vital du patient et 8 effets (5,0 %) ont évolué vers un décès ;
- 33 effets (20,5 %) ont été jugés inattendus (cf. Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des effets indésirables notifiés sous Dasatinib par gravité et caractère attendu

Effets indésirables	Non graves	Graves	Total
Attendus	27 (16,8 %)	101 (62,7 %)	128 (79,5 %)
Inattendus	4 (2,5 %)	29 (18,0 %)	33 (20,5 %)
Total	31 (19,3 %)	130 (80,7 %)	161 (100 %)

4.2.2.2 Effets indésirables attendus

Les effets indésirables directement ou indirectement liés à une rétention hydrique (épanchement pleural, ascite, œdème localisé et généralisé, anasarque, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque droite ou globale, hypertension artérielle pulmonaire) représentent 44,7 % soit presque la moitié des effets indésirables notifiés sous Dasatinib, expliquant la répartition observée par SOC.

- **Affections respiratoires et thoraciques**

Avec 35 notifications, les épanchements pleuraux figurent au 1^{er} rang des effets indésirables déclarés sous Dasatinib (21,7 % des effets totaux). Dans cette étude, le délai médian de survenue des épanchements pleuraux est estimé à 15 mois (min = 10 jours ; max = 9 ans) après le début du traitement par Dasatinib, administré à la posologie médiane de 100 mg/jour. Ces effets prédominent légèrement chez les hommes (sex ratio = 1,2), avec un âge moyen de survenue de 64,1 ans. Parmi les 35 cas notifiés, 30 ont été jugés graves, dont 25 ayant conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. L'analyse du liquide pleural a permis de retrouver 8 épanchements exsudatifs et 2 épanchements transsudatifs (25 non renseignés). Dans 6 déclarations, l'imputabilité du médicament a été jugée vraisemblable devant la récurrence de l'épanchement pleural lors de la réintroduction du Dasatinib. Dans 6 cas, une participation non médicamenteuse (métastatique, infectieuse ou cardiaque) est suspectée.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) figure au 2^{ème} rang des effets indésirables déclarés sous Dasatinib. Parmi les 20 cas d'HTAP notifiés, 13 ont conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, 4 ont mis en jeu le pronostic vital des patients, et 1 cas a été associé indirectement au décès du patient. Le délai médian de survenue est estimé à 3 ans (min = 29 jours ; max = 5,7 ans) sous Dasatinib à la posologie médiane de 100 mg/jour. Cet effet prédomine dans la population féminine (sex ratio = 0,4). La présence de facteurs favorisants a été retrouvée pour 8 des 20 cas notifiés : cardiopathie pré-existante (n=2), obésité (n=2), participation post-embolique suspectée (n=1), broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO, n=1), traitement par Isoméride (n=1),

âge supérieur à 75 ans (n=1). L'examen par cathétérisme droit met en évidence une HTAP pré-capillaire dans 9 cas et l'échographie cardiaque retrouve une défaillance ventriculaire droite dans 5 autres cas. L'imputabilité médicamenteuse a été jugée vraisemblable dans un cas de récurrence après réintroduction du traitement.

- **Affections cardiaques**

On dénombre 6 cas d'insuffisance cardiaque et 1 cas de décompensation cardiaque globale notifiés sous Dasatinib. L'insuffisance cardiaque survient dans un délai médian de 380 jours (min = 8 jours ; max = 5,0 ans) et affecte autant les hommes que les femmes (sex ratio = 1,0). Une HTAP est associée à la survenue de l'insuffisance cardiaque dans 4 cas, avec 3 cas d'insuffisance cardiaque droite et à 1 cas d'insuffisance cardiaque globale chez un patient de 89 ans, ayant conduit à son décès.

Cinq notifications d'arythmies ont été recensées sous Dasatinib : 2 fibrillations atriales, 1 tachycardie ventriculaire, 1 fibrillation ventriculaire avec bloc de branche droit, et 1 arythmie non précisée (délai médian = 19 jours, min = 8 jours ; max = 2,4 ans). Aucun allongement de l'espace QT n'a été notifié.

Le Dasatinib a été retenu suspect dans la survenue de 2 IDM, bien que sa responsabilité ne puisse être clairement établie devant la présence de facteurs de risque cardiovasculaires multiples (surpoids, hyperglycémie, dyslipidémie, BPCO post-tabagique).

- **Effets hématologiques**

Les effets indésirables hématologiques, pourtant attendus, sont peu représentés avec seulement une notification de pancytopenie survenant 6 mois après l'instauration du Dasatinib, compliquée par une septicémie à *Staphylococcus epidermidis*.

4.2.2.3 Effets indésirables inattendus

- **Affections vasculaires**

Trois événements ischémiques inattendus ont été notifiés sous Dasatinib, avec une imputabilité médicamenteuse douteuse devant l'existence de comorbidités importantes :

- Un cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été signalé sous Dasatinib, sans notion de traitement antérieur par Imatinib ou Nilotinib. Cette notification fait état d'une large sténose de l'artère fémorale droite, associée à la découverte d'une dyslipidémie, 2 mois après l'instauration du Dasatinib. Parmi les antécédents de la patiente, on retrouve un sarcome du tibia droit et une greffe du tendon de la cheville droite.
- Un cas d'ischémie périphérique compliqué de nécrose a été déclaré 3 ans après l'instauration d'un traitement par Dasatinib. Cet effet fait suite à un anévrysme poplité observé chez un homme de 68 ans, obèse, dyslipidémique, diabétique de type II, ayant pour antécédent un anévrysme de l'aorte abdominale en 2005 et une exposition au Nilotinib.

- Un cas d'ischémie de la moelle épinière conduisant à une paralysie du membre inférieur droit a été signalé après 14 mois de traitement par Dasatinib chez un homme de 59 ans, ayant pour antécédent une chute de la hauteur d'un étage 2 ans auparavant. Le scanner dorso-lombaire réalisé au moment de l'ischémie a mis en évidence une hernie discale sur discopathie.

Par ailleurs, deux effets indésirables thrombotiques ont été enregistrés sous Dasatinib avec une imputabilité douteuse :

- Une maladie veino-occlusive hépatique a été diagnostiquée chez une patiente de 39 ans, traitée par Dasatinib depuis 2,5 ans. L'observation ne mentionne pas de prise antérieure de Busulfan, ni d'allogreffe de moelle osseuse, deux étiologies connues de la maladie veino-occlusive. La guérison sans séquelle a été obtenue après arrêt du Dasatinib et mise en place d'un traitement symptomatique.
- Un cas de microangiopathie thrombotique, confirmé sur biopsie rénale, a été rapporté chez une patiente de 29 ans, après 7 mois de traitement par Dasatinib. L'évolution a été favorable après l'arrêt du Dasatinib et la mise en place d'un traitement par échanges plasmatiques. L'hypothèse d'une atteinte en lien avec la pathologie tumorale ou d'origine infectieuse (bilan bactériologique positif à Streptocoque multi-sensible) reste possible.

- **Affections neurologiques**

Parmi les affections neurologiques, deux effets graves et inattendus méritent d'être soulignés :

- Un cas de leucoencéphalopathie postérieure réversible mettant en jeu le pronostic vital a été signalé chez une femme de 63 ans, traitée par Dasatinib à 140 mg/jour depuis 4 mois. L'observation ne fait pas mention d'une hypertension artérielle connue, ni d'une allogreffe de moelle osseuse, mais on retrouve la notion d'un traitement antérieur par Imatinib. La guérison est obtenue 26 jours après arrêt du Dasatinib et mise en place d'un traitement anti-hypertensif, avec persistance de séquelles neurologiques. L'imputabilité du Dasatinib a été jugée douteuse.
- Deux cas de Syndrome de Guillain Barré ont été déclarés sous Dasatinib chez des femmes de 71 et 73 ans, avec un délai médian de survenue de 210 jours. Le diagnostic a été confirmé par exploration fonctionnelle neurologique et mise en évidence d'une dissociation protéino-cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien. Dans un cas, la patiente avait présenté une polyradiculonévrite avec atteinte respiratoire sous Dasatinib imposant l'arrêt du traitement en 2007. La réintroduction du Dasatinib en 2009 ayant conduit à une récurrence de l'effet en 62 jours, l'imputabilité médicamenteuse a été jugée vraisemblable. Dans l'autre cas, les résultats négatifs du bilan étiologique réalisé (dont un bilan infectieux extensif) permettent également de retenir l'origine iatrogène comme une hypothèse sémiologique plausible.

- **Affections cutanées**

Un cas de lupus érythémateux disséminé (LED) a été diagnostiqué chez une patiente de 74 ans, après 5 mois de traitement par Dasatinib, instauré en relais de l'Imatinib. La patiente a présenté une toux associée à un épanchement pleuro-péricardique transsudatif, une protéinurie glomérulaire et une fièvre vespérale. Les marqueurs de l'auto-immunité (anticorps anti-nucléaires et anticorps anti-ADN natif), négatifs au début des manifestations cliniques, se sont positivés dans les 2 mois. Les résultats du bilan auto-immun et la persistance des symptômes ont conduit à l'arrêt du Dasatinib. Une amélioration clinique spectaculaire a été constatée un mois après l'arrêt du traitement, suivie d'une normalisation du bilan auto-immun, avec des anticorps anti-nucléaires indétectables à 8 mois et des anticorps anti-ADN natif négatifs à 2 mois. La chronologie est donc évocatrice en premier lieu du rôle du Dasatinib dans la survenue du LED. Cependant, malgré les résultats négatifs du bilan infectieux et hématologique réalisé, une cause non médicamenteuse ne peut être formellement exclue.

- **Atteintes tumorales**

Parmi les atteintes tumorales secondaires notifiées sous Dasatinib, 10 cas de tumeurs malignes ont été déclarés avec un délai médian de survenue de 19 mois, dont un cas d'évolution fatale connue. Six patients présentaient des facteurs favorisants (tabac, exposition aux produits pétroliers, exposition au mercure et aux solvants). La reprise de l'historique médicamenteux retrouve 5 cas d'exposition antérieure à l'Imatinib et 3 cas d'exposition antérieure à l'Imatinib et au Nilotinib. Ces deux ITK ont été considérés suspects dans la survenue de l'atteinte tumorale, au même titre que le Dasatinib.

- **Tératogenèse**

Les données recueillies dans la BNPV font état d'une interruption thérapeutique de grossesse à 16 semaines d'aménorrhée pour anasarque foëto-placentaire et d'une dilatation du bassin rénal chez le foetus, alors que la mère était traitée par Dasatinib pendant le 1^{er} mois de grossesse.

4.2.3 Nilotinib

4.2.3.1 Bilan des effets indésirables notifiés

Dans la BNPV, 111 effets indésirables ont été notifiés sous Nilotinib durant la période de l'étude, correspondant à 69 types d'effets indésirables différents.

Le SOC le plus représenté est celui des affections cardiaques, correspondant à 23 effets indésirables notifiés (20,7 % des effets totaux). Trois autres SOC sont prédominants dans la répartition des effets indésirables : les affections hépato-biliaires (11,7 %) les affections de la peau et du tissu sous-cutané (10,8 %) et les affections vasculaires (9,9 %) (cf. Figure 14).

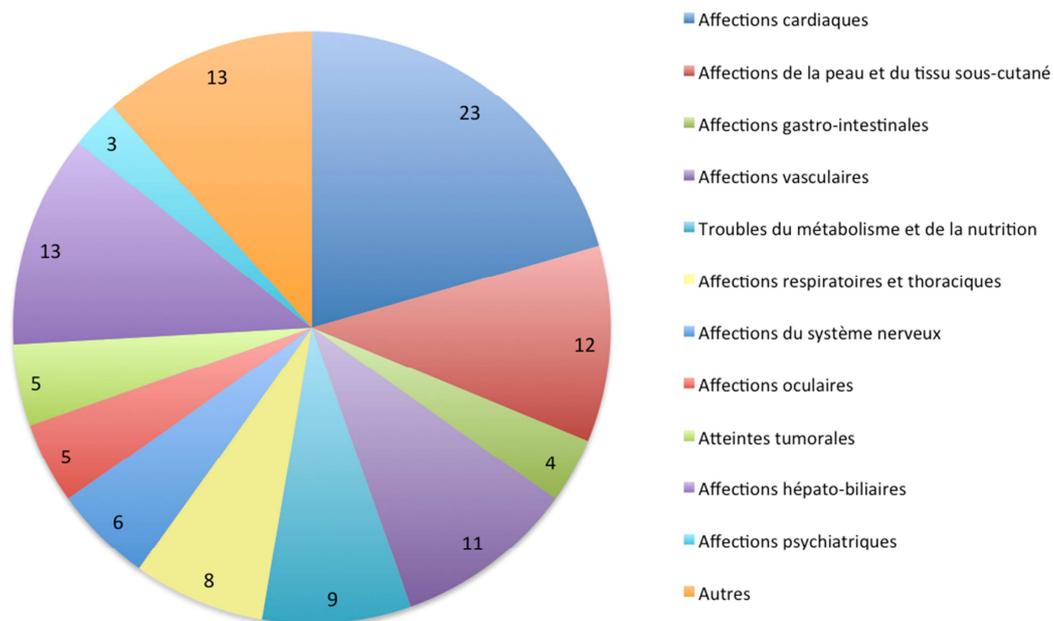


Figure 14 : Répartition des effets indésirables notifiés sous Nilotinib par SOC

Ces effets répartis par SOC sont détaillés dans l'Annexe XII. Le tableau X reprend les 10 effets les plus fréquemment notifiés sous Nilotinib dans l'étude.

Tableau X : Effets indésirables les plus fréquemment notifiés sous Nilotinib

Effets indésirables		Nombre		Rang
Effets hépato-biliaires	Pancréatite aiguë	5	9	1
	Hyperlipasémie	4		
Effets cardiaques	Infarctus du myocarde	4	7	2
	Syndrome coronarien aigu	3		
	Epanchement péricardique	5	4	
	Allongement du QT	4	5	
Effets vasculaires	Artériopathie oblitérante périphérique	6		3
Effets cutanés	Eruption non spécifiée	5		4
Effets métaboliques	Diabète / Hyperglycémie	4		5
	Hypercholestérolémie	3		6
Autres	Epanchement pleural	4		5

Parmi les 111 effets indésirables notifiés sous Nilotinib,

- 87 effets (78,4 %) ont été jugés graves : parmi eux, 52 effets (46,8 %) ont conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 3 effets (2,7 %) ont mis en jeu le pronostic vital du patient et 2 effets (1,8 %) ont évolué vers un décès ;
- 12 effets (10,8 %) ont été jugés inattendus (cf. Tableau XI).

Tableau XI: Répartition des effets indésirables notifiés sous Nilotinib par gravité et caractère attendu

Effets indésirables	Non graves	Graves	Total
Attendus	24 (21,6 %)	75 (67,6 %)	99 (89,2 %)
Inattendus	0 (0 %)	12 (10,8 %)	12 (10,8 %)
Total	24 (21,6 %)	87 (78,4 %)	111 (100 %)

4.2.3.2 Effets indésirables attendus

- **Affections pancréatiques**

Les atteintes pancréatiques (pancréatite aiguë et hyperlipasémie) figurent au 1^{er} rang des effets indésirables déclarés sous Nilotinib. Parmi les 9 cas notifiés, 7 ont été considérés graves, dont 6 ayant conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation. Le délai médian de survenue est estimé à 61 jours (min = 4 jours ; max = 1,9 ans) sous Nilotinib à la posologie médiane de 800 mg/jour. Cet effet prédomine dans la population masculine (sex ratio = 2,0). Dans 3 cas, une explication non médicamenteuse a été évoquée (hypertriglycéridémie non traitée, calcul biliaire visualisé dans la vésicule sans notion de migration, infection à *Enterovirus*) et dans 2 cas, le Nilotinib n'était pas le seul médicament suspect (Oxcarbazépine et Lercanidipine suspects). Le plus souvent, le bilan étiologique incomplet ne permet pas de conclure sur l'imputabilité sémiologique. Cependant, sur la base des arguments chronologiques, l'imputabilité retenue pour le Nilotinib est vraisemblable dans 2 cas pour lesquels une récurrence de l'atteinte pancréatique est observée dans les jours suivant la réintroduction du Nilotinib.

- **Affections cardiovasculaires**

- Atteintes ischémiques coronaires :

Avec 7 notifications, le syndrome coronarien aigu (SCA) et l'IDM se placent au 2^{ème} rang des effets indésirables déclarés sous Nilotinib (6,3 % des effets totaux). Dans cette étude, le délai d'apparition médian est estimé à 9 mois (min = 3 mois ; max = 2,2 ans) après le début du traitement par Nilotinib, administré à la posologie médiane de 800 mg/jour. L'âge moyen de survenue est de 61,5 ans. Les déclarations concernent uniquement des hommes (sex ratio = 6,0) porteurs de comorbidités parfois multiples : hypertension artérielle (n=4), dyslipidémie (n=4), tabac (n=3) et sarcoïdose (n=1). Dans plus de la moitié des cas, une sténose de l'artère inter-ventriculaire antérieure est mise en évidence sur la coronarographie et dans un cas, la rupture d'une plaque d'athérome est mise en cause dans l'atteinte coronaire. Malgré l'identification de facteurs de risque non médicamenteux, l'imputabilité du Nilotinib a été jugée vraisemblable chez 2 patients, devant la récurrence de l'événement cardiaque à la reprise du traitement.

- Atteintes ischémiques périphériques :

L'AOMI correspond au 3^{ème} rang des effets indésirables sous Nilotinib, avec 6 cas observés dans un délai médian de 3,3 ans (min = 112 jours ; max = 4,1 ans). Cet effet concerne aussi bien les hommes

que les femmes (sex ratio = 1,0), avec un âge moyen de survenue de 63,5 ans. L'existence de facteurs favorisants est retrouvée dans 4 cas sur 6 : hypertension artérielle (n=2), tabac (n=2), diabète (n=1) et dyslipidémie (n=1). Dans tous les cas, l'imputabilité retenue pour le Nilotinib est douteuse.

- Troubles du rythme :

Quatre déclarations font état d'un allongement de l'espace QT sous Nilotinib. Elles ne concernent que des hommes (sex ratio = 4,0) traités par Nilotinib à la posologie médiane de 600 mg/jour. L'effet survient dans un délai médian de 30 jours (min = 7 jours ; max = 14 mois). Lorsque la durée de l'intervalle QT est mentionnée, elle ne dépasse pas 500 msec. Un patient porteur d'un syndrome du QT long congénital (allongement à 118 % de la norme, soit 458 msec lors du bilan pré-thérapeutique) a présenté un QT allongé à 493 msec après 8 jours de traitement par Nilotinib. L'arrêt du traitement ayant permis le retour du QT à sa valeur initiale dans les 10 jours, la responsabilité du Nilotinib a été jugée plausible dans la survenue de cet effet. Par ailleurs, un épisode d'extrasystoles ventriculaires a été signalé chez une femme de 40 ans sans facteur de risque, avec une imputabilité douteuse.

- **Affections métaboliques**

Parmi les effets métaboliques notifiés, 4 déclarations font état d'une perturbation du métabolisme glucidique (hyperglycémie, diabète ou diabète aggravé), en moyenne 53 jours après l'instauration d'un traitement par Nilotinib. Un patient, diabétique connu traité par Imatinib, Dasatinib puis Nilotinib à 600 mg/jour depuis un mois, a présenté une augmentation de 0,6 point d'hémoglobine glyquée HbA1c en 30 jours. Malgré l'adaptation de dose à 400 mg/jour, une nouvelle augmentation de 0,4 point d'HbA1c est constatée à 17 jours. La modification du traitement anti-diabétique oral et l'arrêt du Nilotinib, remplacé par le Dasatinib, ont permis une normalisation progressive de l'HbA1c. Une perturbation du métabolisme lipidique a également été signalée chez 3 patients traités par Nilotinib, se manifestant par une hypercholestérolémie sans hypertriglycéridémie.

- **Effets hématologiques**

Les effets indésirables hématologiques, pourtant attendus, sont peu représentés avec seulement une notification de pancytopenie de grade 4, survenant 30 jours après l'instauration du Nilotinib et récidivant lors de la reprise du traitement à demi-dose.

4.2.3.3 Effets indésirables inattendus

- **Atteintes ischémiques cérébrales**

Parmi les effets vasculaires graves et inattendus, un cas d'AVC ischémique a été notifié avec une imputabilité vraisemblable chez un homme de 53 ans, traité par Nilotinib depuis 4,4 ans. Dans ce contexte, le traitement par Nilotinib a été suspendu et une corticothérapie a été instaurée devant la suspicion d'une maladie de Horton. L'évolution clinique favorable et la confirmation de maladie de Horton sur biopsie des artères temporales ont conduit à la reprise du traitement par Nilotinib. Dans

les 5 jours suivant cette réintroduction, une dégradation clinique est constatée et une atteinte ischémique cérébrale très récente est mise en évidence à l'imagerie, conduisant à l'arrêt définitif du Nilotinib. Au vu de ces données, la chronologie est évocatrice d'une participation médicamenteuse impliquant le Nilotinib dans la survenue de l'AVC ischémique.

- **Anomalies génétiques**

Une modification du caryotype a été constatée chez un patient de 43 ans, traité par Nilotinib depuis 6 mois. La présence de clones à monosomie 7, trisomie 8 et double Y parmi les cellules Ph- a été détectée sur le caryotype de contrôle réalisé à 6 mois, alors que ces anomalies génétiques étaient absentes sur le caryotype de contrôle réalisé 3 mois après le début de traitement par Nilotinib.

- **Atteintes tumorales**

Parmi les effets indésirables notifiés sous Nilotinib figurent 5 déclarations de tumeurs malignes secondaires, survenant avec un délai moyen de 2,0 ans, dont 1 cas d'évolution fatale connue. Trois patients présentaient des facteurs favorisants (tabac, exposition au mercure et aux solvants, antécédents personnels de tumeur solide). Les 5 patients avaient été précédemment traités par Imatinib, et 2 d'entre eux avaient également reçu du Dasatinib. Ces deux ITK ont donc été considérés suspects dans la survenue de l'atteinte tumorale, au même titre que le Nilotinib.

- **Tératogénèse**

Les données recueillies dans la BNPV font état d'une interruption thérapeutique de grossesse dans un contexte d'omphalocèle, diagnostiqué à 13 semaines d'aménorrhée chez une femme traitée par Nilotinib pendant le 1^{er} mois de grossesse. Cependant, l'âge maternel avancé (ici 41 ans) est un facteur de risque connu de cette malformation fœtale. L'imputabilité médicamenteuse a donc été jugée douteuse.

4.3 Analyse comparative des effets indésirables notifiés

Les principales caractéristiques des effets indésirables déclarés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib entre le 7 Novembre 2001 et le 31 Décembre 2012 sont reprises dans le tableau XII. La majorité des effets indésirables notifiés concernent l'Imatinib (71,1 %). La proportion d'effets inattendus est similaire dans les trois groupes, mais la proportion d'effets graves déclarés sous Dasatinib et Nilotinib est significativement supérieure à celle sous Imatinib (p -value < 0,001).

Les taux de notification des effets indésirables par classe d'organes ont été comparés entre les trois ITK. La mise en évidence d'une différence significative entre les 3 taux de notification pour un SOC donné pourrait permettre d'évoquer l'existence d'une association entre un type d'atteinte d'organes et un ITK en particulier, et ainsi aider à distinguer les effets indésirables « spécifiques » des effets indésirables « de classe » de cette famille thérapeutique.

Tableau XII : Principales caractéristiques des effets indésirables notifiés sous ITK

Effets indésirables (EI)	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
EI notifiés	669	161	111
Types d’EI différents	189	64	69
EI graves	51,3 %	80,7 %	78,4 %
EI inattendus	18,5 %	20,5 %	10,8 %
Classement par SOC	Atteintes : 1) cutanées 2) hématologiques 3) générales 4) tumorales	Atteintes : 1) respiratoires et thoraciques 2) cardiaques 3) générales 4) cutanées	Atteintes : 1) cardiaques 2) hépato-biliaires 3) cutanées 4) vasculaires

4.3.1 Différences statistiquement significatives entre ITK

La comparaison des taux de notification d’effets indésirables par classe d’organes met en évidence une différence significative entre les trois ITK pour 11 des 22 SOC étudiés (cf. Tableau XIII).

Tableau XIII : Taux de notification des effets indésirables avec différence statistique entre ITK

SOC \ ITK	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Affections hématologiques	69 (10,3 %)	1 (0,6 %) <i>p</i> = 0,002	1 (0,9 %)
Affections cutanées	108 (16,1 %)	12 (7,5 %) <i>p</i> = 0,007	12 (10,8 %)
Affections cardiaques	32 (4,8 %)	19 (11,8 %) <i>p</i> < 0,001	23 (20,7 %)
Affections respiratoires et thoraciques	30 (4,5 %)	61 (37,9 %)	8 (7,2 %) <i>p</i> < 0,001
Affections vasculaires	10 (1,5 %)	9 (5,6 %) <i>p</i> < 0,001	11 (9,9 %)
Affections hépato-biliaires	40 (6,0 %)	3 (1,9 %) <i>p</i> = 0,043	13 (11,7 %) <i>p</i> = 0,002
Affections métaboliques	5 (0,7 %)	4 (2,5 %) <i>p</i> < 0,001	9 (8,1 %) <i>p</i> = 0,043
Affections psychiatriques	26 (3,9 %)	0 (0,0 %)	3 (2,7 %) <i>p</i> = 0,022
Affections musculo-squelettiques	60 (9,0 %)	6 (3,7 %) <i>p</i> = 0,017	2 (1,8 %) <i>p</i> = 0,041
Affections oculaires	4 (0,6 %)	0 (0,0 %) <i>p</i> = 0,004	5 (4,5 %) <i>p</i> = 0,011
Troubles généraux	69 (10,3 %)	14 (8,7 %) <i>p</i> = 0,007	2 (1,8 %) <i>p</i> = 0,035

Différences significatives :  entre Imatinib et Dasatinib ;  entre Imatinib et Nilotinib ;  entre Dasatinib et Nilotinib

4.3.1.1 Imatinib

Dans cette étude, l'analyse comparative des effets indésirables a montré que les taux de notification des affections hématologiques, cutanées, musculo-squelettiques et psychiatriques étaient significativement supérieurs sous Imatinib.

- **Affections hématologiques**

Dans la BNPV, les affections hématologiques représentent un dixième des effets indésirables notifiés sous Imatinib, avec un délai médian de survenue de 52 jours. Elles concernent indifféremment les trois lignées sanguines et sont de grade 3 à 4 dans un tiers des cas. Le taux de notification est significativement plus faible sous ITK de 2^{ème} génération, avec seulement un cas de pancytopenie sous Dasatinib et sous Nilotinib, survenant respectivement dans un délai médian de 180 et 30 jours.

- **Affections cutanées et tissulaires**

Le taux de notification des affections cutanées est supérieur sous Imatinib par rapport au Dasatinib, sans distinction avec le Nilotinib. Pour les trois ITK, les éruptions cutanées représentent plus de la moitié des affections cutanées notifiées, avec un délai médian de survenue n'excédant pas 2 mois. L'effet présente un caractère de gravité dans 30 % des cas déclarés sous Imatinib et 50 % des cas déclarés sous ITK de 2^{ème} génération. Seul l'Imatinib est impliqué dans la déclaration d'atteintes lichénoïdes et psoriasiformes, de dépigmentations cutanées et de réactions de photosensibilité. En revanche, 2 cas de panniculite ont été signalés sous Dasatinib, sans déclaration similaire concernant les deux autres ITK.

De même, les œdèmes localisés sont plus fréquemment notifiés sous Imatinib, avec un délai médian de 90 jours. Cependant, le profil des œdèmes décrits sous ITK de 2^{ème} génération diffère de celui observé sous Imatinib : le tropisme pour la zone périorbitaire est nettement moins marqué, avec seulement un cas d'œdème palpébral sous Dasatinib, et la prise de poids est plus rare.

- **Affections musculo-squelettiques**

Les effets indésirables ostéo-articulaires et musculaires sont plus fréquemment notifiés sous Imatinib vs Dasatinib et Nilotinib, mais leurs caractéristiques diffèrent entre les deux générations d'ITK. Les atteintes notifiées sous Imatinib sont principalement représentées par des crampes musculaires et des myalgies, tandis que les atteintes signalées sous ITK de 2^{ème} génération prédominent au niveau articulaire et osseux. Dans les trois quarts des cas, les effets n'ont pas de caractère de gravité : seul l'Imatinib a été associé à la survenue de complications par nécrose osseuse.

- **Affections psychiatriques**

Le taux de notification des affections psychiatriques est supérieur sous Imatinib par rapport au Dasatinib, sans distinction avec le Nilotinib. Ces effets ont été jugés graves dans la moitié des cas. Parmi les 26 affections psychiatriques signalées sous Imatinib, on dénombre 7 cas de dépression, 5 cas de tentatives de suicide et 2 cas de suicides, parfois chez des patients sans terrain anxio-dépressif

connu, tandis que les 3 affections notifiées sous Nilotinib (agressivité, insomnie et cauchemars) ne semblent pas associées à une humeur dépressive.

4.3.1.2 Dasatinib

- **Affections respiratoires et thoraciques**

Le taux de notification des effets indésirables respiratoires et thoraciques, incluant les épanchements pleuraux et l'HTAP, est significativement plus élevé sous Dasatinib.

Les épanchements pleuraux notifiés sous Dasatinib surviennent dans un délai médian de 15 mois et sont plus souvent exsudatifs. La notification des épanchements pleuraux est 6 fois plus fréquente sous Dasatinib que Nilotinib et 24 fois plus fréquente sous Dasatinib qu'Imatinib. L'analyse du liquide pleural confirme la prédominance des épanchements exsudatifs sous Nilotinib et Imatinib. Le délai de survenue médian sous Imatinib est proche de celui observé sous Dasatinib (14 mois), mais il est plus court sous Nilotinib (51 jours).

Les notifications d'HTAP sont 14 fois plus fréquentes sous Dasatinib que Nilotinib et 40 fois plus fréquentes sous Dasatinib qu'Imatinib. Le délai médian de survenue varie entre 1,5 et 6 ans selon l'ITK étudié, et dans la moitié des cas, la présence de facteurs favorisants est retrouvée. Les notifications d'HTAP sous Dasatinib sont le plus souvent associées à une défaillance cardiaque droite, l'HTAP pré-capillaire étant confirmée par cathétérisme droit dans près de la moitié des cas. En revanche, le cas d'HTAP notifié sous Imatinib seul est diagnostiqué dans un contexte de lymphangite carcinomateuse et le cas d'HTAP notifié chez un patient traité par Imatinib puis Nilotinib survient en l'absence d'anomalies cardiaques visualisées à l'échographie.

4.3.1.3 Nilotinib

L'analyse comparative des effets indésirables a montré que les taux de notification des atteintes métaboliques, pancréatiques, ischémiques et des allongements de l'intervalle QT étaient significativement supérieurs sous Nilotinib.

- **Affections métaboliques**

Les perturbations métaboliques signalées sous Nilotinib surviennent précocement. Elles affectent le métabolisme glucidique (hyperglycémie, diabète) et lipidique (hypercholestérolémie) et entraînent une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation dans plus d'un quart des cas. Avec un cas d'hypoglycémie dose-dépendante sous Imatinib et un cas de dyslipidémie sous Dasatinib, le taux de notification des perturbations métaboliques est significativement plus faible pour ces deux ITK.

- **Atteintes ischémiques**

D'après l'analyse comparative par SOC, les atteintes cardiovasculaires sont plus fréquemment notifiées sous ITK de 2^{ème} génération, sans distinction significative entre Dasatinib et Nilotinib.

Cependant, l'étude réalisée après regroupement met en évidence un taux de notification des événements ischémiques, tous territoires vasculaires confondus, supérieur sous Nilotinib (cf. Tableau XIV). Ce résultat est confirmé par l'analyse des événements ischémiques en fonction du territoire, qui indique un taux de notification des atteintes ischémiques coronaires et périphériques supérieur sous Nilotinib.

Tableau XIV : Taux de notification des événements ischémiques enregistrés sous ITK

		Imatinib		Dasatinib		Nilotinib		p-value
		Nombre / Taux de notification						
Artères cérébrales	Accident ischémique transitoire	0	0,3 %	2	1,2 %	0	0,9 %	0,198
	AVC ischémique	2		0		1		
Artères coronaires	Angor	1	0,6 %	0	1,2 %	1	6,3 %	< 0,001
	SCA	0		0		2		
	IDM	3		2		4		
Artères périphériques	AOMI	0	0,9 %	1	1,2 %	6	7,2 %	< 0,001
	Ischémie périphérique	4		1		2		
	Maladie type Raynaud	2		0		0		
Tous territoires confondus		12	1,8 %	6	3,7 %	16	14 %	< 0,001

Les atteintes ischémiques coronaires représentent 6,3 % des effets notifiés sous Nilotinib, avec un délai médian de survenue inférieur à un an. Ces événements sont moins fréquemment notifiés sous Imatinib et Dasatinib et surviennent plus tardivement, avec un délai médian variant de 3 à 6 ans. De même, la notification des atteintes ischémiques périphériques est 6 fois plus fréquente sous Nilotinib que Dasatinib et 8 fois plus fréquente sous Nilotinib qu'Imatinib. Leur délai médian de survenue varie entre 1,6 et 3,3 ans selon l'ITK étudié, et dans les trois quarts des cas, la présence de facteurs favorisants est retrouvée. En revanche, les événements ischémiques cérébraux sont plus rarement rapportés et leur taux de notification est statistiquement indépendant du traitement par ITK administré.

- **Allongement de l'intervalle QT**

L'allongement de l'intervalle QT représente 3,4 % des effets indésirables notifiés sous Nilotinib, alors qu'aucun cas de la BNPV ne mentionne d'effet similaire sous Imatinib ni Dasatinib.

- **Affections hépato-biliaires et pancréatiques**

Le taux de notification des atteintes pancréatiques, incluant l'hyperlipasémie et les pancréatites aiguës, est significativement supérieur sous Nilotinib. En revanche, l'analyse statistique des données issues de la BNPV ne retrouve pas de différence significative concernant la notification des effets indésirables hépato-biliaires sous ITK (cf. Tableau XV). Ces atteintes surviennent dans un délai médian de 45 à 165 jours selon l'ITK étudié et sont plus fréquemment de nature cytolytique. Même si elles entraînent le plus souvent l'hospitalisation, les atteintes hépatiques notifiées sont rarement

compliquées, avec un seul cas d'hépatite fulminante rapporté sous Imatinib. Seule une notification d'hyperbilirubinémie a été enregistrée, après 6 jours de traitement par Nilotinib.

Tableau XV : Taux de notification des atteintes hépato-biliaires et pancréatiques enregistrées sous ITK

		Imatinib		Dasatinib		Nilotinib		p-value
		Nombre / Taux de notification						
Pancréas	Hyperlipasémie	0	0,3 %	0	0,6 %	4	8,1 %	< 0,001
	Pancréatite aiguë	2		1		5		
Foie	Atteinte cytolytique	22	4,9 %	1	1,2 %	1	2,7 %	0,076
	Atteinte cholestatique	4		0		0		
	Atteinte mixte	6		1		2		
	Hépatite fulminante	1		0		0		
	Hyperbilirubinémie	0		0		1		

- **Affections oculaires**

Avec 4 cas (3,6 % des effets totaux), les effets indésirables oculaires sont plus fréquemment notifiés sous Nilotinib. Des perturbations de la vision (acuité visuelle diminuée, vision double) et des atteintes inflammatoires (conjonctivite, blépharite) sont décrites sous Imatinib et Nilotinib avec un délai médian de 157 jours, mais non rapportées sous Dasatinib. Les notifications enregistrées suggèrent l'existence d'une relation dose-dépendante entre la toxicité oculaire et le traitement par Nilotinib, avec une diminution des effets lors de la réduction des doses et une récurrence des effets lors de la réintroduction du traitement dans la moitié des cas.

4.3.2 Différences non statistiquement significatives entre ITK

L'analyse statistique des données de Pharmacovigilance par classe d'organes ne retrouve pas de différence significative entre les taux de notification d'effets indésirables enregistrés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib pour 11 des 22 SOC étudiés (cf. Tableau XVI). L'absence de différence statistique suggère que la survenue d'atteintes d'organes dans les SOC concernés est indépendante de l'ITK administré.

Tableau XVI : Taux de notification des effets indésirables sans différence statistique entre ITK

	Nombre / Taux de notification			p-value
	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	
Affections gastro-intestinales	34 (5,1 %)	8 (5,0 %)	3 (2,7 %)	0,55
Affections rénales	12 (1,8 %)	2 (1,2 %)	1 (0,9 %)	0,92
Affections endocriniennes	3 (0,4 %)	1 (0,6 %)	2 (1,8 %)	0,16
Affections neurologiques	23 (3,4 %)	6 (3,7 %)	6 (5,4 %)	0,51
Infections	8 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,36
Affections de l'oreille	4 (0,6 %)	1 (0,6 %)	1 (0,9 %)	0,81

	Nombre / Taux de notification			p-value
	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	
Affections génitales	2 (0,3 %)	0 (0,0 %)	2 (1,8 %)	0,12
Affections immunitaires	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,00
Affections génétiques	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	0,12
Affections gravidiques	5 (0,7 %)	2 (1,2 %)	1 (0,9 %)	0,73
Atteintes tumorales	68 (10,2 %)	10 (6,2 %)	5 (4,5 %)	0,06

- **Affections gastro-intestinales**

Les manifestations digestives à type de nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales et dyspepsie représentent respectivement 3,6 %, 2,5 % et 1,8 % des effets indésirables notifiés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib. Ces effets ne présentent pas de caractère de gravité dans près de trois quarts des cas. Quant aux atteintes inflammatoires de la muqueuse digestive, elles représentent 12,8 % des effets gastro-intestinaux rapportés sous les trois ITK et sont considérées graves dans la moitié des cas.

- **Affections rénales**

Les affections rénales notifiées sous ITK sont diagnostiquées dans un délai médian de 125 jours, chez des patients porteurs de comorbidités dans plus de la moitié des cas. Plusieurs mécanismes pathologiques semblent impliqués dans la survenue de ces effets indésirables. Deux atteintes rénales ont été signalées dans un contexte d'hyperuricémie et de goutte chez des patients traités par Imatinib. Deux cas de tubulopathies ont été rapportés sous Imatinib chez des patients diabétiques connus, dont 1 cas de nécrose tubulaire aiguë. Trois cas de glomérulopathies ont été décrits, dont deux atteintes concernant des patients diabétiques traités par Imatinib et une atteinte sous Dasatinib s'accompagnant d'une positivité des anticorps antinucléaires.

- **Affections endocriniennes**

Les affections endocriniennes enregistrées sous ITK sont rares, ne dépassant pas 1,8 % des effets totaux, et surviennent dans un délai médian de 3,5 ans chez des patients sans antécédents et sans notion de traitement antérieur par IFN- α . La nature des effets diffère selon l'ITK étudié. Les situations d'hyperthyroïdie sont plus fréquentes, avec 3 nodules thyroïdiens signalés sous Imatinib et Dasatinib et une thyroïdite auto-immune sous Nilotinib. Un cas d'hypothyroïdie est rapporté sous Nilotinib. La seule atteinte surrénalienne notifiée fait état d'un syndrome de Cushing, diagnostiqué après 4,8 ans de traitement par Imatinib, sans adénome hypophysaire ni anomalie des surrénales à l'imagerie.

- **Affections neurologiques**

Le taux de notification des neuropathies périphériques varie entre 0,0 et 1,0 % des effets totaux selon l'ITK étudié, sans différence significative entre les trois molécules. Le délai de survenue médian est de 8 mois (min = 18 jours ; max = 9 ans) pour l'ensemble des 8 cas notifiés. Il s'agit le plus souvent

de polyneuropathies sensitivo-motrices à prédominance axonale, affectant les deux membres inférieurs ou les quatre membres. Trois cas ont été diagnostiqués dans un contexte de diabète mal équilibré (dont un patient éthylique chronique) et 2 cas ont été observés chez des patients aux antécédents de polyneuropathie sous IFN- α .

- **Atteintes tumorales**

Avec 68 cas notifiés, les atteintes tumorales représentent 10,2 % des effets indésirables enregistrés dans la BNPV sous Imatinib. Le taux de notification des atteintes tumorales est plus faible sous ITK de 2^{ème} génération, correspondant respectivement à 6,2 et 4,5 % des effets enregistrés sous Dasatinib et Nilotinib. Cependant, l'analyse statistique ne retrouve pas de différence significative entre les trois groupes, bien que la p-value estimée à 0,06 soit proche du seuil de significativité.

Les atteintes tumorales déclarées sous Imatinib sont principalement représentées par les cancers de la prostate (15 cas, soit 23,4 % des tumeurs malignes) et les cancers digestifs, incluant les cancers du tube digestif, du foie et du pancréas (13 cas, soit 20,3 % des tumeurs malignes) (cf. Tableau XVII). La présence de facteurs de risque a été retrouvée dans près de la moitié des cas et dans un cas sur 5, un ITK de 2^{ème} génération fait aussi partie des médicaments suspects. Cependant, ni le Dasatinib, ni le Nilotinib n'ont fait l'objet d'une déclaration de cancer de la prostate. L'analyse statistique appliquée aux cancers secondaires de la prostate déclarés sous ITK permet d'établir une relation à la limite de la significativité entre ce type d'atteintes tumorales et le traitement par Imatinib ($p = 0,047$).

Tableau XVII : Nombres et types d'atteintes tumorales notifiées sous ITK

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
		Nombre de notifications		
Tumeurs solides	Cancer digestif	13	3	0
	Cancer uro-génital	8	3	1
	Cancer de la prostate	15	0	0
	Cancer du sein	4	1	1
	Cancer de la peau	8	2	1
	Cancer du poumon	6	0	1
	Autre	5	1	1
Tumeurs liquides		5	0	0
Tumeurs bénignes		4	0	0
Total		68	10	5

- **Autres classes d'organes**

L'analyse comparative des données de la BNPV ne retrouve pas de différence significative entre les taux de notification des infections, atteintes génitales, immunitaires, génétiques, gravidiques et atteintes de l'oreille pour les trois ITK. Les déclarations concernant ces classes d'organes sont plus rares : le taux de notification cumulé de ces effets indésirables ne dépasse pas 5,0 % des effets totaux enregistrés pour chaque ITK.

- **Cas particulier des atteintes cardiaques : des différences notables mais non significatives**

Bien que l'analyse statistique par classe d'organes retrouve un taux de notification des atteintes cardiaques supérieur chez les patients traités par ITK de 2^{ème} génération, l'étude de ces données après regroupement par type d'atteinte ne fait pas apparaître de différence significative concernant la notification de l'insuffisance cardiaque et des arythmies sous ITK (cf. Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Taux de notification des insuffisances cardiaques et des arythmies enregistrées sous ITK

	Imatinib		Dasatinib		Nilotinib		p-value
	Nombre / Taux de notification						
Insuffisance cardiaque	7	1,6 %	6	4,3 %	1	2,7 %	0,052
Décompensation cardiaque	4		1		2		
Arythmie auriculaire	4	0,7 %	2	3,1 %	0	0,9 %	0,085
Arythmie ventriculaire	1		2		1		
Arythmie non précisée	0		1		0		

Malgré l'absence de différence statistique entre les taux de notification, le profil des défaillances cardiaques observées sous ITK diffère entre les deux générations. Les atteintes cardiaques notifiées sous Imatinib sont principalement représentées par des insuffisances cardiaques gauches, avec 4 cas de FEVG diminuée, associés pour 3 d'entre eux à une cardiomyopathie dilatée, et survenant dans un délai médian de 3 mois. En revanche, les atteintes signalées sous ITK de 2^{ème} génération sont plus souvent assimilées à une insuffisance cardiaque droite et surviennent plus précocement, avec un délai médian variant de 2 à 3 semaines après l'instauration du traitement. Par ailleurs, les troubles du rythme sont plus fréquemment rapportés sous Dasatinib, bien que la différence statistique ne soit pas significative. Les arythmies signalées sous Dasatinib concernent le plus souvent des patients sans facteur de risque connu, et mettent en jeu le pronostic vital ou contribuent au décès du patient dans plus de la moitié des cas.

4.4 Discussion de la méthode

L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la méthodologie retenue pour le recueil des données. Dans cette étude, le recueil initial des effets indésirables sous ITK repose sur les données de Pharmacovigilance enregistrées après notification spontanée des professionnels de santé, patients ou associations de patients. Or, les limites de la notification spontanée sont nombreuses :

- L'informativité des cas notifiés est parfois insuffisante ;
- Les cas recueillis sont hétérogènes ;
- La détection d'une relation de causalité entre un médicament et un effet indésirable peut être complexe, notamment pour les effets retardés tels que les atteintes tumorales ;
- Le taux de notification varie en fonction du temps, entraînant un biais de détection par sur- ou sous-déclaration des effets indésirables.

Ainsi, dans le cadre de cette étude, le nombre important d'effets indésirables notifiés sous Imatinib doit être pondéré par :

- L'ancienneté de cette molécule : la mise à disposition de l'Imatinib en France en 2001, 5 ans avant la commercialisation de ses homologues de 2^{ème} génération, explique en partie la différence entre le nombre d'effets indésirables déclarés sous Imatinib et celui déclaré sous Dasatinib et Nilotinib.
- Son statut de chef de file des ITK : en tant qu'ITK de 1^{ère} génération indiqué dans la LMC, l'Imatinib a fait l'objet d'une surveillance européenne renforcée avec mise en place d'un plan de gestion des risques. L'innovation représentée par cet ITK dans la thérapie ciblée de la LMC et le système mis en place pour sa surveillance ont pu favoriser la sur-déclaration des effets indésirables observés sous Imatinib.

Inversement, le recul thérapeutique obtenu grâce au suivi rapproché de l'Imatinib a pu conduire à la sous-notification de certains effets indésirables des ITK de 2^{ème} génération, notamment pour certains effets non graves ou attendus de cette famille thérapeutique.

L'étude des données enregistrées dans la BNPV se limite aux cas issus de la notification spontanée. Elle permet d'émettre des hypothèses et demeure irremplaçable pour générer des signaux d'alerte. Cependant, elle ne permet pas d'appréhender la valeur numérique du risque correspondant, pour deux raisons :

- Le nombre de cas notifiés ne représente qu'une fraction des cas réellement survenus au cours de la période de temps correspondante ;
- Ce mode de surveillance ne fournit que des renseignements hétérogènes et incomplets sur les caractéristiques de la population étudiée et n'informe pas sur la taille de la population (nombre total de patients traités durant la même période dans les mêmes indications).

Ainsi, l'exploitation des données de Pharmacovigilance doit être considérée comme l'étape initiale et fondamentale pour la détection d'effets indésirables médicamenteux graves et inattendus, mais la génération des hypothèses mettant en lien le médicament et l'effet indésirable devra être confirmée par la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques complémentaires.

5 CARACTÉRISATION DES PROFILS D'EFFETS INDÉSIRABLES

L'analyse statistique des cas d'effets indésirables notifiés dans la BNPV, mise en parallèle avec les données publiées dans la littérature, a permis de préciser les profils de tolérance spécifiques à chaque ITK indiqué dans la LMC.

5.1 Effets indésirables de classe

Les effets indésirables « de classe », communs aux trois ITK indiqués dans la LMC, sont supposés affecter les patients traités par Imatinib, Dasatinib ou Nilotinib de façon similaire, sans différence statistiquement significative entre les taux de notification enregistrés dans la BNPV. Ils résultent le plus souvent d'une action pharmacologique commune aux trois ITK sur une ou plusieurs cibles à activité tyrosine kinase. Cependant, l'intensité de ces effets est à moduler en tenant compte de la puissance de l'activité inhibitrice exercée par chaque ITK sur la ou les cibles concernées.

5.1.1 Myélosuppression

- **Données scientifiques et BNPV**

Les données de la littérature mettent en évidence la survenue fréquente d'effets indésirables hématologiques sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib. Dans les études cliniques, l'hématotoxicité peut affecter les trois lignées sanguines et survient précocement après l'instauration du traitement par ITK. Ces observations sont confirmées par les notifications enregistrées dans la BNPV qui recensent 69 effets indésirables hématologiques sous Imatinib (10,3 % des effets totaux), affectant les trois lignées sanguines avec un délai médian de survenue inférieur à 8 semaines.

Une étude indienne publiée en 2010 a évalué l'incidence des cytopénies chez les patients traités par Imatinib pour LMC. Parmi les 683 patients inclus, 60 (8,8 %) ont présenté une cytopénie de grade 2 ou plus. Les perturbations hématologiques affectaient plus fréquemment la lignée rouge (n=46), puis les lignées plaquettaire (n=37) et granuleuse (n=25), avec des atteintes bicytopéniques (n=18) et pancytopéniques (n=13) (36). En revanche, les atteintes hématologiques enregistrées dans la BNPV prédominent au niveau des lignées plaquettaire (n=21) et granuleuse (n=20) et affectent moins fréquemment la lignée rouge (n=14).

Dans l'essai ENESTnd, les neutropénies ont été moins nombreuses sous Nilotinib qu'Imatinib, tandis que l'incidence des thrombopénies et des anémies a été comparable dans les deux groupes. Dans l'essai DASATION, les thrombopénies sévères ont été plus nombreuses sous Dasatinib qu'Imatinib tandis que l'incidence des neutropénies et des anémies sévères a été comparable dans les deux groupes. Ces résultats ne permettent pas de dégager un profil de tolérance hématologique plus favorable sous ITK de 2^{ème} génération. Selon une étude comparative indirecte, la toxicité hématologique du Nilotinib semblerait inférieure à celle du Dasatinib (37). Cependant, l'étude d'optimisation

de dose CA180034 a mis en évidence une fréquence des thrombopénies sous Dasatinib plus faible en passant d'une prise biquotidienne à une prise quotidienne unique (24).

Malheureusement, les données de la BNPV sont peu informatives quant aux effets hématologiques survenant sous ITK de 2^{ème} génération, avec seulement un cas de pancytopénie déclaré sous Dasatinib et Nilotinib. Le très faible taux de notification pourrait évoquer une meilleure tolérance hématologique des ITK de 2^{ème} génération, bien que l'hypothèse d'une sous-notification de ces effets, attendus et très bien décrits, ait pu contribuer à ce résultat.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Plusieurs études ont retrouvé une incidence significativement plus faible de l'hématotoxicité chez les patients traités par Imatinib dans le cadre d'une GIST, cette toxicité se manifestant alors quasi-exclusivement par des neutropénies (38). L'incidence supérieure des atteintes hématologiques chez les patients traités pour LMC suggère l'existence d'un lien spécifique entre toxicité hématologique et efficacité du traitement sur les clones de cellules leucémiques Ph+. En effet, chez les patients atteints de LMC, l'hématopoïèse dérive principalement des cellules souches Ph+. En outre, plus la maladie évolue vers des phases avancées, plus le compartiment des cellules souches hématopoïétiques est dominé par la présence de ces clones Ph+. Ainsi, la myélosuppression observée serait la conséquence de l'efficacité thérapeutique des ITK qui, par destruction des cellules souches Ph+, ne laisseraient qu'un pool de progéniteurs Ph- insuffisant pour maintenir le processus hématopoïétique normal.

La toxicité hématologique attendue est donc dose-dépendante, corrélée à l'inhibition de la tyrosine kinase Bcr-Abl, mécanisme sous-jacent de l'activité clinique des trois ITK utilisés dans la LMC. Cette hypothèse semble confirmée par l'observation plus fréquente de myélosuppressions lors des phases avancées de la LMC, par la survenue précoce des atteintes hématologiques sous ITK, et par leur diminution considérable deux ans après le début du traitement (39) (40).

Cependant, l'activité inhibitrice exercée par les ITK sur d'autres protéines à activité tyrosine kinase pourrait participer à leur toxicité hématologique :

- L'inhibition des récepteurs c-kit, exprimés par les cellules souches de la moelle osseuse, pourrait contribuer à l'hématotoxicité des trois ITK en interférant sur le processus d'hématopoïèse précoce. Cependant, les études réalisées *in vitro* ont démontré que l'utilisation de l'Imatinib à des concentrations similaires à celles atteintes *in vivo* n'exerce qu'un effet limité sur le développement des progéniteurs hématopoïétiques normaux (41).
- Des travaux plus récents publiés en 2009 ont mis en évidence le rôle de l'Imatinib dans l'inhibition non sélective de Fms-Like Tyrosine kinase-3 (FLT-3), un agent régulateur de l'hématopoïèse. L'effet pro-apoptotique et la différenciation limitée des progéniteurs hématopoïétiques dus à l'inhibition de FLT-3 pourraient participer à la toxicité hématologique de l'Imatinib (42).
- Plusieurs protéines de la famille des Src kinases sont exprimées par les cellules hématopoïétiques. Parmi celles-ci, HCK, impliquée dans le développement et la survie des

cellules myéloïdes et des lymphocytes B, et LYN, modulateur de l'érythropoïèse impliqué dans le développement et la survie des érythrocytes, font partie des cibles identifiées du Dasatinib. Leur inhibition pourrait expliquer la survenue plus fréquente des atteintes hématologiques sous Dasatinib que sous Nilotinib (43).

5.1.2 Affections cutanées

- **Données scientifiques et BNPV**

Les affections cutanées sont des effets indésirables fréquemment décrits chez les patients traités par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, de survenue précoce après l'instauration du traitement par ITK. Tous grades confondus, la fréquence des éruptions cutanées est estimée à 40 % sous Imatinib, 30 % sous Nilotinib et 20 % sous Dasatinib. Des éruptions cutanées sévères sont rapportées chez 2 à 3 % des patients sous Imatinib, et 1 à 2 % des patients sous ITK de 2^{ème} génération (12). Ces observations sont cohérentes avec les notifications enregistrées sous ITK. Dans la BNPV, la proportion des affections cutanées sous Imatinib (16,1 %) est similaire sous Nilotinib (10,8 %) mais significativement plus faible sous Dasatinib (7,4 %), avec un délai médian de survenue ne dépassant pas 8 semaines. Cependant, les affections cutanées notifiées ont été jugées graves dans 30,0 % des cas, un taux très supérieur à ceux retrouvés dans la littérature.

Une étude franco-suisse publiée en 2003 a confirmé l'incidence élevée des affections cutanées sous Imatinib. Parmi les 54 patients inclus, 48 ont présenté au moins un effet indésirable cutané, le plus souvent de gravité modérée. Les éruptions étaient principalement représentées par des érythèmes maculeux et/ou papuleux du visage, des bras ou du tronc. Dans cette étude, l'analyse statistique a montré une relation dose-dépendante significative entre la dose quotidienne d'Imatinib administrée et la survenue d'éruptions cutanées (44).

D'autres manifestations cutanées à type de troubles pigmentaires et réactions photosensibilisantes sont décrites pour les trois ITK. Les monographies de l'Imatinib et du Nilotinib mentionnent également la survenue d'atteintes hyperkératosiques et psoriasiques, mais seule la monographie de l'Imatinib évoque la survenue d'atteintes lichenoïdes, de fréquence indéterminée (3) (23) (26). D'après les données de la BNPV, seul l'Imatinib est impliqué dans des déclarations d'atteintes lichenoïdes et psoriasiformes, de dépigmentations cutanées et de réactions photosensibilisantes.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

À ce jour, la physio-pathologie des atteintes cutanées sous ITK n'est pas clairement établie. L'incidence élevée et la dose-dépendance des réactions observées font suspecter un mécanisme pharmacologique plutôt qu'une réaction d'hypersensibilité. La responsabilité du récepteur c-kit, exprimé par les cellules basales de la peau et les mastocytes cutanés, et celle du PDGF-R, impliqué dans la prolifération cellulaire des tissus vasculaires et conjonctifs, est évoquée dans la survenue de ces atteintes cutanées (44). Plusieurs études ont également démontré l'implication du récepteur c-kit dans la mélanogénèse, le contrôle de l'homéostasie des mélanocytes cutanés et la pigmentation

induite par les rayons ultra-violets B (45). Ainsi, l'inhibition de la voie de signalisation du c-kit pourrait expliquer les cas d'hypopigmentation et de photosensibilité rapportés chez certains patients.

Le cas de LED sous Dasatinib enregistré dans la BNPV a été publié en 2008 (46). Il s'agit du seul cas de LED rapporté lors d'un traitement par ITK indiqué dans la LMC. L'une des hypothèses étiologiques évoque l'effet immunomodulateur déclenchant du Dasatinib qui, par inhibition des Src kinases LCK et LYN, perturberait les voies de signalisation cellulaire utilisées par les lymphocytes T. Toutefois, une étude finlandaise publiée en 2007 a mis en évidence un effet protecteur des agents inhibiteurs de c-kit, dont le Dasatinib fait partie, dans la survenue des maladies inflammatoires chroniques du tissu conjonctif, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie et le LED (47).

5.1.3 Insuffisance cardiaque

- **Données scientifiques et BNPV**

L'insuffisance cardiaque fait partie des effets indésirables décrits sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, de survenue peu fréquente à fréquente. Cette cardiotoxicité peut se limiter à des modifications subcliniques non symptomatiques (perturbations de l'électrocardiogramme, FEVG diminuée) mais parfois menacer le pronostic vital (insuffisance cardiaque congestive, décompensation cardiaque) (48). Cependant, les atteintes cardiaques sévères sont rares : une étude rétrospective réalisée chez 5595 patients-années exposés à l'Imatinib retrouve un taux d'insuffisance cardiaque congestive de l'ordre de 0,2 % (43).

Dans la BNPV, les insuffisances et décompensations cardiaques représentent 1,3 à 4,5 % des effets enregistrés sous ITK, sans différence significative entre les trois molécules. Toutefois, le profil des défaillances cardiaques diffère entre les deux générations d'ITK, avec des atteintes plus tardives prédominant à gauche sous Imatinib et des atteintes précoces prédominant à droite sous ITK de 2^{ème} génération. Dans 30,4 % des cas, les insuffisances cardiaques notifiées sous ITK ont mis en jeu le pronostic vital du patient, un taux très supérieur à celui décrit dans la littérature.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Un mécanisme physio-pathologique commun, impliquant l'inhibition de Bcr-Abl, a été proposé pour expliquer la toxicité exercée par les trois ITK sur les cellules du tissu cardiaque. En effet, l'inhibition de la protéine Abl, impliquée dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique (RE), semble jouer un rôle déterminant dans le développement des effets cardiaques sous ITK (49). L'étude des cardiomyocytes exposés à l'Imatinib a mis en évidence une potentialisation de la réponse au stress oxydatif du RE, à l'origine d'anomalies mitochondriales (effondrement du potentiel de membrane, libération cytosolique du cytochrome C) et d'une diminution de l'ATP cellulaire. Le dysfonctionnement mitochondrial favoriserait le processus d'apoptose cellulaire, tandis que la modification du bilan énergétique de la cellule évoluerait vers la nécrose cellulaire (50). Par ailleurs, l'inhibition du récepteur c-kit, impliqué dans la différenciation et la migration des cellules souches cardiaques,

pourrait également contribuer à la toxicité cardiaque sous ITK, bien que ce mécanisme ne semble pas prédominant (51).

L'activité inhibitrice exercée sur l'oncoprotéine Bcr-Abl pourrait expliquer en grande partie l'altération de la FEVG et l'insuffisance cardiaque observées chez certains patients traités par ITK. Néanmoins, selon une étude préclinique publiée en 2010, des concentrations d'Imatinib de l'ordre de 10 à 50 $\mu\text{moles/L}$ seraient requises pour activer la réponse au stress du RE, tandis que l'inhibition quasi-complète de l'activité Bcr-Abl est obtenue dès 1 $\mu\text{mole/L}$ (49). Ces observations pourraient expliquer la faible incidence des insuffisances cardiaques sévères sous ITK, mais également suggérer l'existence d'autres mécanismes cardiotoxiques non identifiés à ce jour.

5.1.4 Insuffisance rénale

- **Données scientifiques et BNPV**

L'insuffisance rénale est un effet indésirable peu fréquent décrit sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib (3) (23) (26). L'analyse des données issues de la BNPV indique un taux de notification des atteintes rénales variant de 0,9 à 1,8 % des effets totaux enregistrés sous ITK, sans différence significative entre les trois molécules. Les atteintes notifiées sous Imatinib comprennent 2 cas d'insuffisance rénale survenant dans un contexte d'hyperuricémie et de goutte et 2 cas de tubulopathies signalés chez des patients diabétiques connus.

En 2010, une revue de littérature a retrouvé 10 cas d'insuffisance rénale publiés sous ITK :

- L'insuffisance rénale a été associée à la survenue d'un syndrome de lyse tumorale chez 4 patients traités par Imatinib et 1 patient traité par Nilotinib. L'atteinte rénale s'est manifestée brutalement et a régressé après la mise en place d'un traitement symptomatique.
- Dans 4 cas, le traitement par Imatinib a été associé à une atteinte tubulaire toxique, d'installation progressive. L'anomalie tubulaire a été confirmée par biopsie rénale chez 3 patients (nécrose tubulaire aiguë, vacuolisation tubulaire, syndrome de Fanconi).
- Un cas d'insuffisance rénale aiguë anurique s'est manifesté sous Dasatinib pendant la crise blastique, puis a régressé après l'arrêt du Dasatinib et le relais par Nilotinib (52).

- **Hypothèses physio-pathologiques**

L'analyse des données issues de la BNPV et de la littérature suggère l'intervention de plusieurs mécanismes physio-pathologiques dans le développement des insuffisances rénales sous ITK.

Dans certains cas, l'altération de la fonction rénale peut résulter d'un syndrome de lyse tumorale, secondaire à la destruction des cellules Ph+. L'hyperuricémie et l'hyperphosphorémie induites par la libération massive et brutale des composants cellulaires favorisent le développement d'une atteinte néphropathique par cristallisation. Ces affections surviennent précocement après l'instauration du traitement par ITK et peuvent évoluer vers un état d'insuffisance rénale aiguë.

Indépendamment du syndrome de lyse tumorale, la responsabilité du PDGF-R est envisagée dans la survenue des affections rénales sous ITK. En effet, le PDGF-R est un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans la prolifération et la régénération des cellules tubulaires proximales rénales. Par leur activité inhibitrice sur le PDGF-R, les ITK pourraient interférer avec le processus de réparation cellulaire et favoriser le développement d'anomalies tubulaires, à l'origine de tubulopathies.

Enfin, l'amélioration de la fonction rénale observée après arrêt du Dasatinib et relais par Nilotinib fait suspecter l'implication des Src kinases dans le développement de l'atteinte rénale chez les patients traités par Dasatinib. Cette hypothèse est à confirmer par la réalisation d'études complémentaires.

5.1.5 Affections thyroïdiennes

- **Données scientifiques et BNPV**

Parmi les trois ITK étudiés, seule la monographie du Nilotinib mentionne la survenue de désordres thyroïdiens, se traduisant par l'observation peu fréquente d'hypo ou d'hyperthyroïdie et la mise en évidence de thyroïdites de fréquence indéterminée (3) (23) (26). Cependant, d'après les résultats d'une étude allemande publiée en 2010, les trois ITK semblent impliqués dans la survenue de perturbations thyroïdiennes, avec une fréquence supérieure chez les patients traités par ITK de 2^{ème} génération (53). Dans la BNPV, les perturbations thyroïdiennes représentent 0,3 à 1,8 % des effets enregistrés sous ITK, sans différence significative entre les trois molécules. Ces données rapportent un seul cas d'hypothyroïdie, notifié sous Nilotinib, les autres cas (nodules thyroïdiens, thyroïdite) se traduisant cliniquement par une hyperthyroïdie.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Le mécanisme physio-pathologique à l'origine des perturbations thyroïdiennes reste mal élucidé. D'une part, l'activité inhibitrice de ces trois molécules sur le PDGF-R β pro-angiogénique pourrait induire une atrophie de la glande thyroïdienne par défaut de vascularisation. D'autre part, l'effet inducteur enzymatique exercé par l'Imatinib sur certaines UGT pourrait favoriser la glucuro-conjugaison et donc l'élimination des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (54). Cependant, ces deux hypothèses semblent insuffisantes pour expliquer les situations d'hyperthyroïdie rapportées dans la littérature et la BNPV.

5.1.6 Affections digestives et hépato-biliaires

- **Données scientifiques et BNPV**

Des troubles digestifs généraux, à type de nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie et sécheresse buccale sont observés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, de survenue fréquente à très fréquente. Dans l'essai IRIS, la moitié des patients traités par Imatinib a souffert de nausées et un quart des patients a présenté des vomissements. Les résultats des essais DASASION et ENESTnd

mettent en évidence une fréquence plus faible des troubles digestifs sous ITK de 2^{ème} génération. L'analyse comparative des données issues de la BNPV ne retrouve pas de différence significative entre les taux de notification des effets indésirables gastro-intestinaux sous ITK, bien que celui-ci soit proportionnellement plus élevé sous Imatinib (3,6 %) que sous Dasatinib et Nilotinib (2,5 et 1,8 %).

Les atteintes inflammatoires de la muqueuse digestive, incluant des stomatites, œsophagites, gastrites, colites et diverticulites, font également partie des effets indésirables digestifs décrits pour ces trois molécules, pouvant favoriser la survenue d'ulcérations digestives et de perforations gastro-intestinales (3) (23) (26). Ces atteintes représentent 12,8 % des effets gastro-intestinaux rapportés sous les trois ITK et sont considérées graves dans la moitié des cas.

Les traitements par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib sont associés à des perturbations fréquentes du bilan hépatique, parfois témoins d'une hépatite. L'analyse statistique des données issues de la BNPV ne retrouve pas de différence significative concernant les taux de notification des effets hépatobiliaires sous ITK. Ces atteintes représentent moins de 5,0 % des effets notifiés et sont plus souvent de nature cytolytique. Toutefois, l'Imatinib semble plus fréquemment associé à la survenue de complications hépatiques que les ITK de 2^{ème} génération. Dans la littérature, plusieurs cas de nécrose hépatique ont été décrits sous Imatinib (3) et un cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale a été rapporté chez une femme de 51 ans traitée par Imatinib et prenant du Paracétamol en automédication (55). Ces observations semblent confirmées par les données de la BNPV qui ne signalent qu'un cas d'hépatite fulminante, celui-ci étant rapporté sous Imatinib.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

La protéine à activité tyrosine kinase c-kit est un récepteur transmembranaire exprimé par les cellules intestinales de Cajal, responsables de l'automatisme du tube digestif. L'inhibition de c-kit, impliqué dans la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie des cellules de Cajal, pourrait contribuer aux troubles digestifs observés lors du traitement par ITK (56).

Dans les atteintes hépatiques publiées sous Imatinib, la présentation histologique et la positivité des anticorps anti-nucléaires sont évocatrices d'un mécanisme auto-immun (57). Cette hypothèse est confortée par la progression de l'épisode à son propre compte après l'arrêt de l'Imatinib et par sa résolution sous corticothérapie (58). Par ailleurs, la prise concomitante de Paracétamol semble jouer un rôle aggravant dans l'atteinte hépatique. Les résultats d'une étude préclinique menée chez la souris ont mis en évidence une aggravation de l'hépatotoxicité, devenant irréversible lors de la co-administration d'Imatinib et de Paracétamol, en raison des voies de biotransformation du CYP450 partagées par les deux molécules (59).

5.1.7 Neuropathies périphériques

- **Données scientifiques et BNPV**

Les données de la littérature rapportent la survenue peu fréquente à fréquente de neuropathies pé-

riphériques sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, le plus souvent représentées par des troubles sensitifs à type de dysesthésies, hypoesthésies et paresthésies (3) (23) (26). L'analyse des effets indésirables issus de la BNPV vient corroborer ces observations, avec un taux de notification des neuropathies périphériques variant de 0 à 1,8 % des effets totaux enregistrés sous ITK, sans différence significative entre les trois molécules.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Le mécanisme physio-pathologique des neuropathies périphériques n'est pas clairement établi. L'une des hypothèses envisagées pour expliquer la neurotoxicité des ITK fait intervenir un mécanisme similaire à celui rapporté dans les atteintes cardiotoxiques (60). Ainsi, la toxicité exercée par les ITK sur les cellules du tissu neuronal pourrait résulter de leur activité inhibitrice sur l'oncoprotéine Bcr-Abl, ayant pour conséquence une modulation de la réponse au stress du RE, associée à une altération des organites et du bilan énergétique cellulaire et conduisant à la mort cellulaire.

5.2 Effets indésirables spécifiques

Les résultats de l'analyse comparative des effets indésirables notifiés dans la BNPV et les études cliniques publiées dans la littérature ont permis de distinguer des effets indésirables « spécifiques », vraisemblablement associés à un ITK donné. Ces effets peuvent résulter d'une action pharmacologique spécifiquement exercée par cet ITK sur une cible connue possédant ou non une activité tyrosine kinase. Mais parfois, l'incidence significativement supérieure d'un effet indésirable sous un ITK donné a conduit à retenir cet effet comme « spécifique », malgré l'absence d'explication physio-pathologique disponible dans l'état actuel des connaissances.

5.2.1 Imatinib

5.2.1.1 Œdèmes superficiels

- **Données scientifiques et BNPV**

Les monographies des trois ITK mentionnent la survenue d'œdèmes localisés chez les patients traités par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, incluant des œdèmes de la face, de la langue, des membres inférieurs, des organes génitaux et des œdèmes conjonctivaux, maculaires et palpébraux (3) (23) (26). Cependant, dans les études cliniques, les œdèmes se manifestent plus fréquemment sous Imatinib et prédominent dans la zone périorbitaire, pouvant concerner jusqu'à 70 % des patients selon les cohortes étudiées (64). Au cours de l'étude IRIS, 56 % des patients traités par Imatinib ont présenté un œdème superficiel et 13 % une prise de poids. Une relation statistique dose-dépendante a été établie entre la dose quotidienne d'Imatinib administrée et la survenue d'œdèmes (44). Les résultats des essais DASASION et ENESTnd ont mis en évidence une incidence des œdèmes superficiels 3 à 4 fois plus élevée sous Imatinib que sous ITK de 2^{ème} génération (22).

Ces observations sont confirmées par les notifications enregistrées sous Imatinib, molécule pour laquelle les œdèmes superficiels se placent au 1^{er} rang des effets indésirables (7,6 % des effets totaux) et sont représentés pour moitié par des œdèmes palpébraux et périorbitaires. Le taux de notification des œdèmes localisés est significativement plus faible sous ITK de 2^{ème} génération, représentant respectivement 3,1 et 1,8 % des effets enregistrés sous Dasatinib et Nilotinib.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

L'activité pharmacologique inhibitrice exercée par les trois ITK sur le PDGF-R β pourrait expliquer l'accumulation liquidienne observée dans le secteur interstitiel. En effet, l'implication de la voie de signalisation du PDGF-R β a été démontrée dans le maintien de l'homéostasie du liquide interstitiel (65). La modulation des tensions entre les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire permise par cette voie contribue à l'équilibre des pressions entre les secteurs interstitiel et cellulaire. Ainsi, l'activité inhibitrice exercée par les ITK sur le PDGF-R β favoriserait le passage du liquide dans le secteur interstitiel et contribuerait à la formation d'œdèmes localisés. D'autre part, l'expression des récepteurs PDGF-R β au niveau des dendrocytes dermiques du tissu périorbitaire et le manque de soutien structural de ces tissus permettent de comprendre la localisation anatomique privilégiée des œdèmes au niveau palpébral et périorbitaire (64).

Cependant, le Dasatinib exerce une activité inhibitrice *in vitro* 20 fois plus puissante sur PDGF-R β que l'Imatinib et le Nilotinib, dont l'activité inhibitrice est similaire sur ces récepteurs. Le processus physio-pathologique impliquant les PDGF-R β ne suffit donc pas à expliquer l'incidence supérieure des œdèmes localisés sous Imatinib observée dans les études cliniques et confirmée par l'analyse des taux de notification issus de la BNPV.

5.2.1.2 Affections musculo-squelettiques

- **Données scientifiques et BNPV**

Les études cliniques mettent en évidence la survenue très fréquente de douleurs ostéo-articulaires et musculaires sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib mais seule la monographie de l'Imatinib fait état d'un risque de nécrose osseuse (nécrose avasculaire de la hanche) et de retard de croissance chez l'enfant (3)(23)(26). Les crampes affectent environ un tiers des patients inclus dans le bras Imatinib de l'essai IRIS, alors que les résultats des essais DASASION et ENESTnd indiquent une incidence plus faible de ces troubles sous ITK de 2^{ème} génération.

Ces observations sont confirmées par les données recueillies dans la BNPV, qui recensent 60 effets indésirables musculo-squelettiques (9,0 % des effets totaux) sous Imatinib, dont 23 cas de crampes musculaires (3^{ème} rang des effets notifiés), tandis que ces effets sont moins fréquemment notifiés sous ITK de 2^{ème} génération, représentant respectivement 2,5 et 1,8 % des effets signalés sous Dasatinib et Nilotinib. Les trois quarts des cas enregistrés dans la BNPV ont été jugés non graves ; seul l'Imatinib a été impliqué dans la survenue de complications par nécrose osseuse.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Plusieurs études conduites *in vitro* et *in vivo* ont permis de comprendre les effets de l'Imatinib sur le remodelage osseux. Ces perturbations résulteraient à la fois d'une diminution de la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes (issus des cellules souches hématopoïétiques monocytaires), et d'une augmentation de la formation osseuse par stimulation de l'activité des ostéoblastes (issus des cellules souches mésenchymateuses). Différentes voies de signalisation cellulaire semblent impliquées dans le remodelage osseux observé sous ITK (cf. Figure 15) (61) :

- C-fms est un récepteur à activité tyrosine kinase qui, par interaction avec le facteur de croissance des macrophages M-CSF, régule la prolifération et la survie des précurseurs ostéoclastiques et favorise la différenciation, la migration et l'expansion cytoplasmique des ostéoclastes. Son inhibition par Imatinib paraît fortement impliquée dans la diminution de la résorption osseuse et jouer un rôle déterminant dans l'effet anti-catabolique osseux de l'ITK.
- L'anhydrase carbonique II (CAII) est une enzyme à zinc à activité génératrice de protons. L'activité inhibitrice exercée par l'Imatinib sur cette enzyme pourrait limiter la résorption osseuse en diminuant l'acidification nécessaire à la dissolution minérale osseuse.
- C-kit est un récepteur exprimé par les ostéoclastes. Son inhibition pourrait entraver le développement des précurseurs ostéoclastiques et inhiber l'activité des ostéoclastes.
- PDGF-R stimule la libération de cytokines, notamment de M-CSF, à partir des ostéoblastes et des cellules stromales, et favorise ainsi le développement et l'activité des ostéoclastes. Son inhibition conduirait indirectement à la diminution de la résorption osseuse par diminution de l'activité ostéoclastique, et par un effet régulateur négatif, favoriserait l'activité des ostéoblastes impliqués dans la formation osseuse.

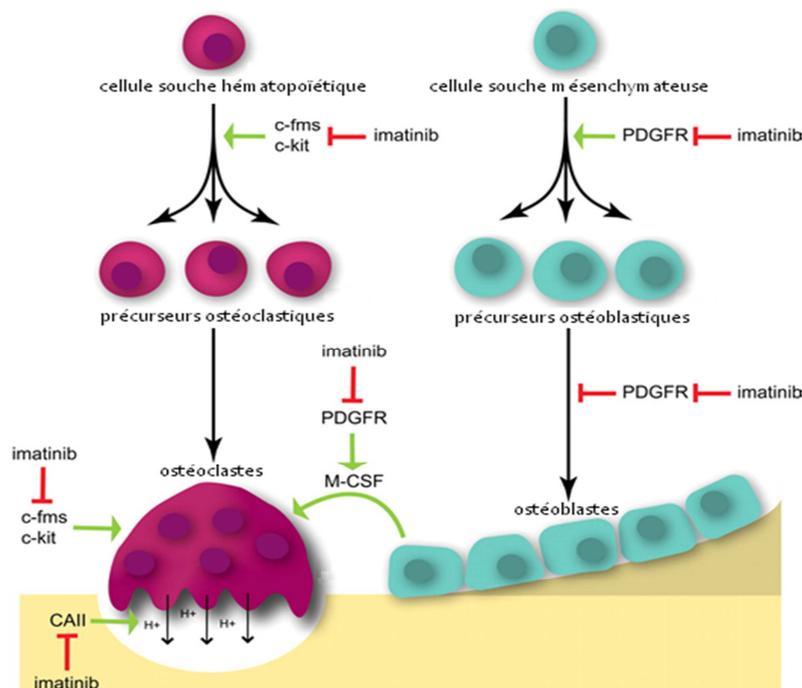


Figure 15 : Voies de signalisation impliquées dans le remodelage osseux sous Imatinib

Les perturbations du remodelage osseux induites par l'Imatinib expliquent en partie les situations d'hypophosphatémie et d'hypocalcémie observées au cours du traitement, du fait de la séquestration de ces minéraux dans l'os.

L'inhibition des cibles c-fms, c-kit et PDGF-R, également démontrée sous Dasatinib et Nilotinib, fait supposer l'existence d'un effet anabolique et anti-catabolique osseux commun pour les trois ITK. Ainsi, les perturbations du remodelage osseux induites par les ITK seraient responsables des douleurs ostéo-articulaires observées lors du traitement, tandis que les douleurs musculaires à type de crampes résulteraient de l'hypocalcémie secondaire au remodelage (62). Cependant, les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'expliquer l'incidence supérieure des atteintes musculo-squelettiques sous Imatinib par rapport aux ITK de 2^{ème} génération.

Parallèlement, en renforçant la microarchitecture trabéculaire de l'os, les effets convergents des ITK sur le remodelage osseux permettent d'envisager l'élargissement de leurs indications au traitement de certaines pathologies osseuses, telles que le myélome multiple des os (63).

5.2.1.3 Affections psychiatriques

Des troubles psychiatriques à type d'anxiété, d'humeur dépressive et d'insomnie sont décrits dans les monographies de l'Imatinib, du Dasatinib et du Nilotinib, de survenue fréquente à peu fréquente, sans critère de gravité indiquant la survenue possible d'une dépression majeure ou d'événements suicidaires (3) (23) (26). Pourtant, les tentatives de suicide et suicides représentent 1,0 % des effets enregistrés dans la BNPV chez les patients atteints de LMC et traités par Imatinib, alors qu'aucun cas n'est relevé sous ITK de 2^{ème} génération. Ces effets prédominent dans la population masculine et surviennent à l'âge moyen de 56,7 ans, chez des patients le plus souvent dépressifs au moment de l'acte. Un autre cas de tentative de suicide, non recensé dans cette étude, a été enregistré dans la BNPV chez un homme de 37 ans, traité par Imatinib pour un syndrome hyperéosinophilique.

Le profil des patients concernés semble différent de celui présenté dans le Bulletin épidémiologique de l'Institut national de Veille Sanitaire fin 2011, qui indique la prédominance des idées suicidaires chez les femmes et dans la classe d'âge des 45-54 ans (66). La survenue d'affections psychiatriques de cette nature sous Imatinib n'est pas documentée dans la littérature et mériterait d'être étudiée par la réalisation d'une étude épidémiologique extensive.

5.2.1.4 Atteintes tumorales

- **Données scientifiques et BNPV**

Les atteintes tumorales correspondent à 10,2 % des effets indésirables signalés sous Imatinib et sont principalement représentées par le cancer de la prostate, situé au 8^{ème} rang des effets notifiés. Le taux de notification des atteintes tumorales est plus faible sous ITK de 2^{ème} génération (6,2 et 4,5 % des effets totaux enregistrés sous Dasatinib et Nilotinib), sans notification de cancer de la prostate. L'analyse comparative des atteintes tumorales n'a pas retrouvé de différence statistique entre les

trois groupes, bien que la p-value soit proche du seuil de significativité. En revanche, les données de la BNPV ont montré que le taux de notification des cancers de la prostate est significativement plus élevé sous Imatinib vs Dasatinib et Nilotinib.

Les études de cancérogenèse réalisées chez le rat exposé aux ITK indiqués dans la LMC ont mis en évidence une augmentation significative de certaines atteintes tumorales :

- Une augmentation significative des tumeurs bénignes et malignes des glandes prépucciales, clitoridiennes, rénales et des tumeurs bénignes de la vessie est retrouvée sous Imatinib (3).
- Une augmentation significative des carcinomes épidermoïdes, des papillomes de l'utérus et du col de l'utérus chez les femelles traitées à forte dose, et des adénomes prostatiques chez les mâles traités à faible dose est retrouvée sous Dasatinib (23).
- Sous Nilotinib, l'utérus est le principal organe-cible de lésions bénignes (dilatation, ectasie vasculaire, hyperplasie endothéliale et épithéliale, inflammation épithéliale), mais aucun signe de cancérogénicité n'est mis en évidence (26).

Des études cliniques ont évalué l'association entre LMC et survenue de cancers secondaires avant le développement de l'Imatinib. Une analyse, réalisée par les experts du National Cancer Institute américain chez 8005 patients atteints de LMC diagnostiqués entre 1973 et 2000, a mis en évidence une augmentation du risque de cancers secondaires de 16 %. Les atteintes tumorales secondaires étaient principalement représentées par des cancers buccaux, broncho-pulmonaires, lymphomes non hodgkiniens et LAL, avec une incidence plus importante chez les patients plus jeunes (67).

La première alerte évoquant un risque de cancers secondaires sous Imatinib est lancée par une étude de cohorte française publiée en 2005, portant sur 189 patients traités pour LMC (68). Dans cette étude, 6 patients ont présenté un cancer secondaire après 2 à 4 ans de traitement par Imatinib, dont 3 cancers de la prostate. L'incidence des cancers de la prostate paraissait ainsi multipliée par 4 par rapport aux patients non traités par Imatinib. Cependant, cette étude a été critiquée sur un plan méthodologique, car la comparaison des incidences portait sur une tranche d'âge trop large (2). Un an plus tard, une analyse des cas de cancers secondaires réalisée par le laboratoire Novartis chez 9518 patients traités par Imatinib n'a pas retrouvé d'augmentation de l'incidence des cancers en général ni des cancers de la prostate en particulier lorsque ces données étaient comparées, par tranche d'âge de 5 ans, à celles du programme Statistical Epidemiology and End Results (69). Toutefois, cette étude ne mentionne pas l'indication du traitement par Imatinib, les traitements antérieurs reçus par les patients, ni les facteurs de risque individuels de cancers secondaires.

Plus récemment, l'étude Imatinib Long-Term Side Effects, multicentrique et indépendante, a retrouvé 30 cas de cancers secondaires (essentiellement prostate et sein) parmi 832 patients traités par Imatinib depuis environ 6 ans. La fréquence des cancers secondaires était comparable à l'incidence attendue basée sur la distribution par âge et par sexe établie dans les registres des cancers internationaux (70).

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle de l'Imatinib dans le développement de cancers secondaires. D'une part, par son action sur les lymphocytes T CD8+ et T CD4+, l'Imatinib pourrait perturber la réponse immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre les antigènes associés aux tumeurs et les antigènes viraux (71). D'autre part, l'exposition à l'Imatinib serait susceptible d'entraîner des aberrations chromosomiques, expliquant l'émergence de clones anormaux dans les cellules Ph-. L'immunosuppression et l'instabilité génétique observées sous Imatinib pourraient donc intervenir dans la progression cancéreuse (72).

Cependant, l'augmentation des cancers observée chez les patients traités pour LMC semble multifactorielle, faisant intervenir :

- Les autres traitements de la LMC (radiothérapie, Busulfan, Hydroxyurée...);
- L'immunodéficience secondaire à l'hémopathie ;
- La prédisposition génétique au cancer ;
- Les facteurs de risque communs à la population générale ;
- La surveillance médicale renforcée dans les années suivant le diagnostic de LMC (73).

A ce jour, il semble donc difficile de conclure sur la cancérogénicité de l'Imatinib chez l'homme. Le suivi minutieux des patients traités par Imatinib et par ITK de 2^{ème} génération, pour lesquels le recul est encore faible, reste primordial afin de dépister d'éventuelles complications à long terme.

5.2.2 Dasatinib

5.2.2.1 Epanchements pleuraux

- **Données scientifiques et BNPV**

Les épanchements pleuraux sont rapportés pour les trois ITK dans la littérature, avec une incidence très supérieure sous Dasatinib (3) (23) (26). Ils concernent au minimum un patient sur 10 traités par Dasatinib, contre un patient sur 100 à 1000 traités par Imatinib ou Nilotinib. Les épanchements pleuraux décrits sont plus souvent exsudatifs, avec des lymphocytes prédominants dans la formule cellulaire du liquide pleural (74). Ces effets sont plus fréquemment observés chez les patients à risque (terrain cardiaque connu, maladie pulmonaire chronique obstructive, hypertension) et dépendent de la phase de la maladie (phase blastique > phase accélérée > phase chronique) (1). Par ailleurs, l'étude d'optimisation de dose CA180034 a retrouvé une fréquence des épanchements pleuraux sous Dasatinib significativement plus faible en passant d'une prise biquotidienne à une prise quotidienne unique, ce qui suggère que la survenue des épanchements pleuraux est corrélée à la concentration plasmatique résiduelle et non à la concentration au pic (19) (74).

Ces observations sont en partie confirmées par les notifications enregistrées sous ITK. Dans la BNPV, la proportion des épanchements pleuraux sous Dasatinib (21,7 %) est significativement supérieure à celle observée sous Nilotinib (3,6 %) et Imatinib (0,9 %). Les épanchements pleuraux figurent au 1^{er} rang des effets indésirables signalés sous Dasatinib. Lorsque l'analyse du liquide pleural est renseignée, elle confirme la prédominance des épanchements exsudatifs. Toutefois, à la différence des données étayées dans la littérature, les cas d'épanchements pleuraux notifiés sous Dasatinib sont principalement observés chez les patients traités en une seule prise quotidienne.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

A ce jour, le mécanisme d'apparition des épanchements pleuraux reste mal élucidé. La principale théorie avancée repose sur l'effet immunomodulateur du Dasatinib, potentialisant l'inflammation séreuse à l'origine des épanchements pleuraux. En effet, une étude japonaise de 2012 a retrouvé une augmentation des grands lymphocytes granuleux chez 60 % des patients traités par Dasatinib, caractérisée par l'expansion des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et des lymphocytes Natural Killer (75). Cette stimulation lymphocytaire semble intimement liée à la réactivation du *Cytomegalovirus* (56). La lymphocytose à grands lymphocytes granuleux a été corrélée à une meilleure efficacité du Dasatinib, avec un taux de réponse moléculaire complète supérieur, mais aussi à une incidence accrue des épanchements pleuraux.

Bien que la pathogénie reste incertaine, les effets obtenus par inhibition des Src kinases pourraient également contribuer au développement des épanchements pleuraux chez les patients traités par Dasatinib. En effet, les Src kinases, très largement exprimées au niveau du tissu pulmonaire, agissent sur les cellules d'adhésion de l'épithélium pleural et participent à la régulation de la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire du Vascular endothelial growth factor (VEGF) (56). Toutefois, le Bosutinib, un agent inhibiteur des Src kinases sans activité sur PDGF-R, n'a pas été associé à la survenue d'épanchements pleuraux.

Certains auteurs évoquent le rôle du PDGF-R β , impliqué dans les processus de rétention hydrique et inhibé de façon plus importante par le Dasatinib (74). Cependant, les résultats d'une étude réalisée chez 43 patients traités en phase chronique ne retrouvent pas de corrélation entre les atteintes pulmonaires induites par le Dasatinib et les manifestations associées à une rétention hydrique (43). Néanmoins, la participation du PDGF-R dans le développement de ces atteintes n'est pas exclue et pourrait expliquer les taux de notification faibles mais non négligeables des épanchements pleuraux rapportés sous Imatinib et Nilotinib.

5.2.2.2 Hypertension artérielle pulmonaire

- **Données scientifiques et BNPV**

L'HTAP, bien que décrite pour les trois ITK, est plus fréquemment rapportée sous Dasatinib. Les résultats de l'essai DASASION indiquent une incidence supérieure de l'HTAP dans le groupe Dasatinib par rapport au groupe Imatinib (5,8 % vs 2,7 %). De même, les données de la BNPV placent l'HTAP au

2^{ème} rang des effets indésirables enregistrés sous Dasatinib (12,4 % des effets totaux), tandis que le taux de notification de cet effet est significativement plus faible sous Imatinib et Nilotinib, représentant respectivement 0,3 et 0,9 % des effets indésirables enregistrés.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Le mécanisme physio-pathologique de l'HTAP est bien connu, associé à la prolifération accrue et à la migration des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Cependant, les données relatives à l'HTAP observée sous Dasatinib restent contradictoires.

Le PDGF est un important médiateur du remodelage vasculaire pulmonaire, impliqué dans les processus de prolifération et de migration cellulaires. Les données expérimentales et cliniques ont établi que l'Imatinib, par son activité inhibitrice sur le PDGF-R, peut renverser le processus de remodelage vasculaire pulmonaire et exercer un rôle protecteur contre l'HTAP (76). Ainsi, en possédant une activité inhibitrice plus puissante sur le PDGF-R, le Dasatinib devrait donc favoriser *in vivo* la réversion du remodelage vasculaire et exercer un effet protecteur similaire voire supérieur à l'Imatinib contre l'HTAP (77).

Paradoxalement, l'amélioration clinique souvent spontanée à l'arrêt du Dasatinib, l'absence de récurrence lors du relais par Nilotinib et le faible nombre de cas observés sous Imatinib et Nilotinib sont très évocateurs d'un lien de causalité entre Dasatinib et HTAP (78)(79). A ce jour, les connaissances scientifiques n'expliquent pas ces observations, mais l'inhibition de tyrosine kinases hors cibles, insuffisamment explorée, reste une hypothèse étiologique concevable pour expliquer l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires associée au Dasatinib.

5.2.3 Nilotinib

5.2.3.1 Allongement de l'intervalle QT

- **Données scientifiques et BNPV**

Dans les essais DASASION et ENESTnd, l'incidence des troubles cardiaques s'est avérée supérieure chez les patients traités par ITK de 2^{ème} génération (80). D'autre part, seules les monographies des ITK de 2^{ème} génération mentionnent un risque d'allongement du QT, fréquent sous Nilotinib et peu fréquent sous Dasatinib. Pour autant, les études de comparaison indirecte semblent indiquer une toxicité cardiaque plus importante du Nilotinib par rapport au Dasatinib (37). Dans une étude allemande de 2012 incluant 81 patients, un allongement de l'intervalle QT supérieur à 30 et 60 msec a été observé respectivement chez 22 % et 2 % des patients traités par Nilotinib, sans que le QT ne dépasse 500 msec (81), avec un délai médian de survenue de 14,5 mois.

Ces observations sont cohérentes avec les données issues de la BNPV, qui retrouvent 4 notifications d'allongement du QT sous Nilotinib (3,6 % des effets totaux) et aucune sous Dasatinib ni Imatinib. Cependant, le délai médian de survenue calculé à partir de la BNPV est de 30 jours, visiblement plus

court que celui rapporté dans la littérature. Lorsque la durée de l'intervalle QT est renseignée dans la déclaration, elle ne dépasse pas 500 msec.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Le Dasatinib et le Nilotinib interagissent avec hERG, un canal potassique cardiaque impliqué dans la repolarisation ventriculaire cardiaque. Le courant I_{Kr}, généré par le canal potassique hERG, est essentiel à la phase de repolarisation du potentiel d'action cardiaque. Des mutations induisant une perte de fonction de la protéine hERG ont été associées au syndrome du QT long congénital. Ainsi, l'inhibition *in vitro* de hERG, significativement supérieure sous Nilotinib par rapport au Dasatinib, pourrait expliquer le prolongement de la repolarisation ventriculaire observé plus fréquemment sous Nilotinib, se traduisant sur l'électrocardiogramme par un allongement de l'intervalle QT (82).

5.2.3.2 Perturbations métaboliques

- **Données scientifiques et BNPV**

Le profil de tolérance du Nilotinib est marqué par la survenue fréquente de troubles métaboliques. D'après le RCP du Nilotinib, les perturbations glucidiques (diabète, hyperglycémie, modification de l'insulinémie et du taux de peptide C) et lipidiques (hypercholestérolémie, augmentation des lipoprotéines) concernent au minimum 1 % des patients traités par l'ITK (26). Dans la BNPV, les perturbations métaboliques représentent 6,3 % des effets indésirables notifiés sous Nilotinib.

Parmi les effets métaboliques notifiés, 4 déclarations font état d'une perturbation du métabolisme glucidique (hyperglycémie, diabète ou diabète aggravé), en moyenne 53 jours après l'instauration du traitement par Nilotinib. Cependant, l'analyse des cas ne retrouve pas de complications graves secondaires à l'hyperglycémie (absence d'acidocétose, de coma hyperosmolaire et d'hospitalisation). Dans la BNPV, les troubles glucidiques représentent 3,6 % des effets indésirables enregistrés sous Nilotinib. Ces données sont cohérentes avec les résultats issus de l'essai ENESTnd, faisant état d'une augmentation de la glycémie chez respectivement 6 et 4 % des patients traités par Nilotinib à 600 et 800 mg/jour vs 0 % des patients traités par Imatinib.

Les données de la BNPV rapportent également 3 cas de perturbations lipidiques sous Nilotinib, se manifestant par une hypercholestérolémie sans hypertriglycémie. Toutefois, les études cliniques publiées sur ce sujet fournissent des résultats contradictoires. Fin 2011, une étude prospective italienne, portant sur 62 patients traités par Nilotinib à la dose médiane de 800 mg/jour, n'a pas retrouvé d'augmentation significative des taux de cholestérol total et de triglycérides à un an (83). En revanche, une étude prospective française présentée fin 2012 a démontré une relation de corrélation forte entre la durée du traitement par Nilotinib et l'augmentation des taux de cholestérol total et de LDL cholestérol (84). La réalisation d'études observationnelles complémentaires s'avère nécessaire pour mieux évaluer l'incidence de ces perturbations et comprendre les mécanismes impliqués dans ces troubles métaboliques.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Les données cliniques et biologiques récentes ont mis en évidence une diminution significative de la glycémie chez les patients traités par Imatinib, Dasatinib, Sunitinib et Sorafenib. Dans une étude américaine publiée en 2011, 47 % des patients diabétiques de type II traités par ces ITK ont pu interrompre leur traitement antidiabétique, y compris le traitement par insuline. L'observation de cet effet hypoglycémiant fait suspecter le rôle de c-kit et PDGF-R β , deux cibles communes à ces quatre ITK, et suggère que les perturbations du métabolisme glucidique ne résultent pas en premier lieu de l'inhibition de Bcr-Abl (85). Cependant, des études expérimentales complémentaires faisant intervenir un inhibiteur du récepteur c-kit n'ont montré qu'un effet limité sur la glycémie, tandis que la modulation du PDGF-R β a conduit à une modification rapide de la glycémie (86), associée à une diminution de la lipolyse et une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline (87). On remarque que l'effet anti-diabétique de l'Imatinib décrit en lien avec l'inhibition du PDGF-R semble confirmé par les données issues de la BNPV, avec un cas d'hypoglycémie et aucun cas d'hyperglycémie ou de diabète notifié sous Imatinib.

Cependant, ces données ne permettent pas d'expliquer l'incidence supérieure des manifestations hyperglycémiques sous Nilotinib. L'une des hypothèses formulées pour expliquer ces perturbations évoque la différence de conformation tridimensionnelle entre le Nilotinib et l'Imatinib. Cette configuration spatiale expliquerait la plus grande sélectivité du Nilotinib pour la cible Bcr-Abl mais pourrait également être responsable des perturbations métaboliques observées, par l'interaction du Nilotinib avec d'autres domaines de l'oncoprotéine Bcr-Abl.

5.2.3.3 Événements ischémiques

- **Données scientifiques et BNPV**

Dans la littérature, la survenue d'événements ischémiques est rapportée pour les trois ITK, de fréquence variable selon la molécule et le territoire vasculaire concernés. L'étude des données issues de la BNPV indique un taux de notification des événements ischémiques, tous territoires confondus, supérieur sous Nilotinib par rapport aux deux autres ITK. L'analyse des atteintes ischémiques par territoire vasculaire confirme la supériorité des taux de notification des atteintes coronaires et périphériques sous Nilotinib, mais ne retrouve pas de différence significative pour les atteintes cérébrales notifiées avec les trois ITK.

- Atteintes ischémiques coronaires :

Les atteintes ischémiques des artères coronaires, se traduisant cliniquement par des crises d'angor, évoluant parfois vers le SCA ou l'IDM, sont mentionnées dans les monographies des trois ITK à des fréquences variables : rares sous Imatinib, peu fréquentes sous Dasatinib et peu fréquentes à fréquentes sous Nilotinib (3)(23)(26). Dans l'essai ENESTnd, des effets indésirables cardiaques graves, incluant des cas d'ischémie myocardique et de mort subite, ont été rapportés sous Nilotinib. L'incidence des morts subites imputées au Nilotinib a été estimée entre 0,18 et 0,36 % par un cardiologue non impliqué dans l'essai (33). Dans la BNPV, les atteintes ischémiques coronaires

représentent 6,3 % des effets enregistrés sous Nilotinib, se plaçant ainsi au 2^{ème} rang des effets indésirables notifiés. Ces atteintes ne concernent que des patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires.

- Atteintes ischémiques périphériques :

L'ischémie des artères périphériques, principalement représentée par l'AOMI, est plus fréquemment décrite sous Nilotinib (3)(23)(26). Dans un tiers des cas, les atteintes ischémiques périphériques notifiées dans la BNPV concernent des patients sans facteur de risque connu. Plusieurs études cliniques ont confirmé l'existence d'un risque accru d'AOMI chez les patients traités par Nilotinib. Pour exemple, une étude autrichienne de 2011 incluant 24 patients a mis en évidence le développement d'une AOMI sévère chez 3 patients en cours de traitement par Nilotinib. Tous trois avaient bénéficié d'un traitement antérieur par Imatinib. Deux patients présentaient des facteurs de risque d'AOMI pré-existants et un patient avait développé un diabète de type II sous Nilotinib (88).

Le Nilotinib a également été associé à la survenue d'ischémie paroxystique des artères digitales. Parmi les cas rapportés dans la littérature, un patient, âgé de 59 ans et traité précédemment par Hydroxyurée et Imatinib, a présenté un syndrome de Raynaud bilatéral 3 mois après l'instauration d'un traitement par Nilotinib à 800 mg/jour. Les symptômes ont disparu 2 semaines après l'arrêt du Nilotinib et récidivé lors de la réintroduction du traitement à demi-dose (89).

- Atteintes ischémiques cérébrales :

Les atteintes ischémiques cérébrales sont peu décrites sous ITK. Seule la monographie du Dasatinib fait état d'un risque d'AVC ischémique et d'accident ischémique transitoire (23). Dans la littérature, un cas d'accident ischémique transitoire par vasospasme a été décrit chez une patiente de 50 ans, traitée par Nilotinib à 800 mg/jour depuis une semaine, et récidivant dans les 48 heures suivant la réintroduction du Nilotinib à la même posologie (89). Toutefois, l'analyse des données issues de la BNPV ne retrouve pas de différence significative entre les taux de notification des atteintes ischémiques cérébrales enregistrées pour les trois ITK.

• **Hypothèses physio-pathologiques**

Récemment, des études de biologie moléculaire ont élargi le profil d'inhibition relativement sélectif du Nilotinib et permettent d'envisager de nouveaux mécanismes impliquant le Nilotinib dans la modification de l'homéostasie vasculaire :

- Des études expérimentales ont mis en évidence une activité inhibitrice *in vitro* du Nilotinib, de l'Imatinib et du Dasatinib sur les récepteurs DDR1 exprimés par les cellules musculaires lisses vasculaires (90). Les DDR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase se liant au collagène. Ils sont impliqués dans la réparation des lésions artérielles et dans les remaniements secondaires à la formation des plaques d'athérosclérose. L'activation des DDR en présence d'une masse de collagène entraîne la destruction de la matrice extracellulaire par activation des métalloprotéases matricielles (91). Leur inhibition par les ITK pourrait entraver ce processus correcteur et favoriser le développement d'une athérosclérose.

- Les analyses protéomiques ont retrouvé une activité inhibitrice du Nilotinib et de l'Imatinib sur la quinone réductase 2 (QR2), dépourvue d'activité kinase. La responsabilité de QR2 dans le développement d'artériopathies est suspectée mais n'a pas été démontrée à ce jour (89).

L'identification de ces nouvelles cibles, communes à d'autres ITK indiqués dans la LMC, ne suffit pas à expliquer l'incidence vraisemblablement plus fréquente des manifestations ischémiques sous Nilotinib. Cependant, l'analyse des événements vasculaires artériels rapportés sous Nilotinib a permis d'identifier deux mécanismes physio-pathologiques distincts (89) :

- Les atteintes ischémiques d'apparition progressive, telles que l'AOMI, semblent secondaires au développement de lésions vasculaires oblitérantes par formation de plaques athéromateuses sur la paroi des artères des membres inférieurs. Les modifications des paramètres glucidiques (diabète) et lipidiques (hypercholestérolémie) ont été identifiées comme facteurs de risque dans le développement de ces artériopathies (87). Ainsi, les perturbations métaboliques observées sous Nilotinib, caractérisées par des situations d'hyperglycémie et d'hypercholestérolémie, pourraient favoriser la formation de plaques athéromateuses et l'évolution vers l'AOMI, par accélération du syndrome métabolique. Cependant, les études réalisées ont démontré la faible répercussion clinique de ces perturbations biologiques, rarement associées à des complications significatives. Cette hypothèse semble donc insuffisante pour expliquer l'incidence supérieure des AOMI sous Nilotinib.
- Les atteintes ischémiques d'apparition brutale, telles que la mort subite, pourraient impliquer un mécanisme vasospastique coronaire. Une étude réalisée *in vitro* a mis en évidence un effet vasoconstricteur coronaire du Nilotinib sur des cœurs de lapins et des artères coronaires humaines isolées. L'activité inhibitrice du Nilotinib sur hERG est suspectée dans la physio-pathologie de ces atteintes vasospastiques. En effet, la stimulation des canaux potassiques favorise la sortie du potassium et diminue l'entrée du calcium dans la cellule, entraînant la relaxation des cellules musculaires lisses. A l'inverse, l'inhibition du canal potassique hERG par le Nilotinib favoriserait la contraction des cellules musculaires lisses et pourrait expliquer son effet vasoconstricteur coronaire (92). Toutefois, la notion de vasospasme coronaire n'est pas retrouvée dans les cas notifiés sous Nilotinib.

Ainsi, malgré les différentes pistes envisagées, les connaissances scientifiques actuelles ne semblent pas suffisantes pour expliquer la supériorité des taux de notification concernant les atteintes ischémiques coronaires et périphériques enregistrées sous Nilotinib.

5.2.3.4 Hyperlipasémie et pancréatite aiguë

- **Données scientifiques et BNPV**

A la différence de l'Imatinib et du Dasatinib, le Nilotinib est associé à la survenue très fréquente d'hyperlipasémie, parfois compliquée de pancréatite aiguë, bien que la traduction clinique reste exceptionnelle (3)(23)(26). D'après les données de la littérature, l'incidence de l'hyperlipasémie varie entre 7,3 et 57,5 % des patients traités par Nilotinib à 800 mg/jour selon les cohortes étudiées. Cependant, l'évolution vers la pancréatite aiguë est plus rare, diagnostiquée chez 0,0 à 1,1 % des

patients traités (93). Dans la BNPV, les atteintes pancréatiques, incluant l'hyperlipasémie et les pancréatites aiguës, figurent au 1^{er} rang des effets indésirables signalés sous Nilotinib (8,1 % des effets totaux) et sont moins fréquemment notifiées sous Imatinib et Dasatinib. Elles surviennent dans un délai médian de 61 jours et ne mettent pas en jeu le pronostic vital des patients.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

A ce jour, deux hypothèses ont été émises pour expliquer l'augmentation fréquente des enzymes pancréatiques observée sous Nilotinib :

- Par sa configuration tridimensionnelle spécifique, le Nilotinib pourrait interférer avec un domaine de la protéine Abl dépourvu d'activité tyrosine kinase mais impliqué dans les voies de signalisation moléculaire régulant l'activité des cellules pancréatiques, à l'origine des perturbations enzymatiques observées.
- En favorisant la libération d'ions calcium à partir des cellules acineuses et l'accumulation d'acides gras au sein de ces cellules acineuses, le Nilotinib pourrait également induire une dérégulation des sécrétions pancréatiques exocrines responsable de l'hyperlipasémie.

5.2.3.5 Hyperbilirubinémie

- **Données scientifiques et BNPV**

Les données de la littérature font état d'une élévation isolée de la bilirubinémie très fréquente et précoce sous Nilotinib, mais peu fréquente sous Imatinib et Dasatinib. Parmi les notifications enregistrées sous ces trois ITK, un cas d'hyperbilirubinémie est rapporté après 6 jours de traitement par Nilotinib.

- **Hypothèses physio-pathologiques**

Une étude américaine, réalisée durant les phases I et II de l'AMM du Nilotinib, a mis en évidence un effet inhibiteur de cet ITK sur l'enzyme UGT1A1, responsable de la glucuroconjugaison de la bilirubine. L'inhibition de l'UGT1A1 par le Nilotinib pourrait expliquer l'augmentation de la bilirubine libre, elle-même favorisée chez les patients porteurs d'un polymorphisme génétique pour UGT1A128, le promoteur du gène codant pour UGT1A1 (94).

5.3 Gestion des effets indésirables

La connaissance des profils de tolérance propres à chaque ITK doit permettre d'élaborer des recommandations de prise en charge adaptées au patient et au traitement administré. Elle constitue un outil nécessaire pour la prévention et la maîtrise des effets indésirables, et doit être utilisée pour minimiser leurs répercussions sur la qualité de vie des patients et leur impact sur le contrôle de la maladie hématologique sous-jacente. Les recommandations de prise en charge des effets indésirables associés aux traitements par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib, mises à jour par le National Comprehensive Cancer Network en 2012, sont résumées dans l'Annexe XIII.

5.3.1 Recommandations générales

- **Affections hématologiques**

La myélosuppression est fréquemment observée en phase chronique de la LMC chez les patients traités par ITK. La surveillance de la numération-formule sanguine et des plaquettes doit être renforcée durant le 1^{er} mois de traitement par un contrôle hebdomadaire, suivie mensuellement durant les deux mois suivants, puis espacée tous les trois mois en cas de bonne tolérance hématologique. La survenue d'une cytopénie de grade 3 à 4 impose l'interruption du traitement et l'adaptation des posologies selon les recommandations en vigueur (56) (95) (cf. Tableau XIX).

Tableau XIX : Gestion des effets indésirables hématologiques des ITK

Episode de cytopénie grade 3 à 4	Imatinib (400 mg/jour)	Dasatinib (100 mg/jour)	Nilotinib (800 mg/jour)
N°1	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à même dose	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à même dose si cytopénie < 7 jours ou reprise à 80 mg/jour si cytopénie > 7 jours	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à même dose si cytopénie < 14 jours ou reprise à 400 mg/jour si cytopénie > 14 jours
N°2	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à 300 mg/jour	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à 80 mg/jour	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à même dose si cytopénie < 14 jours ou reprise à 400 mg/jour si cytopénie > 14 jours
N°3		Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à 50 mg/jour (1 ^{ère} ligne) ou arrêt (2 ^{ème} ligne)	Arrêt jusqu'à PNN > 1 G/L et plaquettes > 75 G/L Puis reprise à 400 mg/jour

PNN = Polynucléaires neutrophiles

Par ailleurs, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants est bien décrite dans la prise en charge de la myélosuppression induite par les ITK. L'utilisation du Filgrastim, facteur

de croissance de la lignée granulocytaire, a démontré son efficacité dans les neutropénies associées à l'Imatinib (96).

- **Affections cutanées**

La prise en charge des affections cutanées sous ITK fait appel aux dermocorticoïdes, prescrits pour une durée minimale de 10 à 15 jours avec une période de sevrage organisée sur un mois. Dans certaines atteintes cutanées sévères mais plus rares, une corticothérapie systémique peut s'avérer nécessaire, associée à la diminution de posologie, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement par ITK (12). La coprescription d'un médicament anti-histaminique H1 peut être envisagée en cas de prurit. Avec le Nilotinib en particulier, il convient d'éviter les molécules anti-H1 associées à un risque d'allongement de l'intervalle QT et préférer les molécules de la nouvelle génération, telles que la Desloratadine et la Levocetirizine (95).

Les patients souffrant de xérose doivent éviter l'utilisation de cosmétiques à base d'alcool (parfums, gels et lotions), utiliser un pain surgras pour la toilette et appliquer quotidiennement une crème émolliente (27). L'utilisation de bases lavantes douces ou d'un shampoing anti-pelliculaire est conseillée en cas de desquamation du cuir chevelu. Ces mesures d'hygiène peuvent être mises en place, à titre préventif, dès l'instauration du traitement par ITK. Par ailleurs, un traitement kératolytique à base d'urée peut être prescrit en cas d'atteintes hyperkératosiques (95).

- **Affections digestives**

Pour réduire le risque d'irritation gastro-intestinale, les traitements par Imatinib et Dasatinib peuvent être administrés avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas. Ce conseil n'est pas applicable aux patients traités par Nilotinib, qui doivent respecter 3 heures de diète lors de chaque prise, en raison des fortes variations pharmacocinétiques observées en cas de prise alimentaire concomitante. Chez ces patients, l'adjonction d'un traitement symptomatique, pouvant faire appel à l'Ondansétron en cas de nausées et au Lopéramide en cas de diarrhée, est recommandée si les troubles digestifs deviennent invalidants (95).

En cas d'épigastralgies ou d'antécédents d'ulcère, l'utilisation d'antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium est préconisée, en respectant un intervalle de 2 heures par rapport à la prise de l'ITK. L'administration d'un traitement anti-histaminique H2 ou d'un IPP est déconseillée chez les patients traités par Dasatinib, ces médicaments étant susceptibles de réduire l'absorption digestive et donc l'efficacité de cette molécule. Ces précautions d'emploi ne s'appliquent pas pour l'Imatinib et le Nilotinib dont l'absorption n'est pas influencée par la prise de ces traitements.

- **Affections musculo-squelettiques**

Les troubles musculo-squelettiques survenant lors du traitement par ITK peuvent être limités par une supplémentation en calcium et magnésium et par une meilleure hydratation, notamment avec une eau tonique contenant de la quinine.

5.3.2 Recommandations spécifiques

5.3.2.1 Imatinib

Dans la majorité des cas, les œdèmes se manifestant sous Imatinib sont modérés et ne nécessitent pas de réduction de posologie, d'interruption ou d'arrêt de traitement. La rétention hydrique peut être compensée par le respect d'un régime pauvre en sel et la prescription d'un traitement diurétique (Furosémide avec supplémentation potassique par exemple). Cependant, les diurétiques se montrent inefficaces sur les œdèmes localisés au niveau périorbitaire et palpébral (12).

5.3.2.2 Dasatinib

Devant le risque d'effets indésirables thoraciques et respiratoires, la réalisation d'une radiographie thoracique (face et profil) est préconisée avant l'initiation d'un traitement par Dasatinib (97). D'autre part, une échographie cardiaque est indiquée à l'instauration du traitement chez tout patient atteint ou porteur de facteurs de risque de maladie pulmonaire ou cardiaque (23). Par la suite, une surveillance rapprochée des patients atteints de maladies cardiovasculaires, pulmonaires et auto-immunes est recommandée pendant toute la durée du traitement (12).

Dans le cadre des épanchements pleuraux observés sous Dasatinib, le recours à une corticothérapie orale et/ou un traitement diurétique peut s'avérer efficace. Certains effets graves ou non améliorés par ces traitements nécessitent l'aspiration du liquide pleural par thoracocentèse et l'interruption du Dasatinib. Cependant, lorsque l'interruption thérapeutique comporte un risque de progression important, le maintien du traitement par Dasatinib après réalisation d'une ponction évacuatrice peut être envisagé, associé à une corticothérapie systémique et sous couvert d'une surveillance étroite (97). Par ailleurs, l'administration du Dasatinib en une seule prise journalière est à privilégier pour diminuer l'incidence des épanchements pleuraux (24).

Les patients traités par Dasatinib doivent être sensibilisés sur le risque d'effets indésirables thoraciques et respiratoires associés au traitement et connaître les symptômes « alertes » qui doivent les amener à consulter rapidement leur médecin (douleur thoracique, dyspnée, toux sèche...). Chez les patients qui développent une dyspnée et une fatigue après l'instauration du traitement, les étiologies fréquentes sont à rechercher, incluant les épanchements pleuraux, l'anémie et l'infiltration pulmonaire. En l'absence d'explication étiologique, le diagnostic d'HTAP doit être envisagé. Si celle-ci est confirmée par échographie cardiaque et cathétérisme cardiaque droit, le traitement par Dasatinib doit être arrêté définitivement (23).

5.3.2.3 Nilotinib

Le traitement par Nilotinib est administré avec précaution chez les patients présentant un syndrome d'allongement congénital de l'intervalle QT et chez les patients susceptibles de développer un QT long. La correction préalable de toute situation d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie est requise avant l'instauration de l'ITK, suivie d'une surveillance mensuelle du ionogramme. Il convient d'éviter la prescription du Nilotinib chez des patients souffrant d'une maladie cardiaque non contrôlée ou

significative (IDM récent, angor instable) ou recevant un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QT (26). La réalisation d'un électrocardiogramme est préconisée avant l'instauration du Nilotinib, suivie d'un contrôle à 7 jours, reprogrammé après tout changement posologique et régulièrement au cours du traitement (12). De principe, ces précautions s'appliquent également au Dasatinib, susceptible d'interagir avec le canal potassique hERG, bien que l'incidence de ces troubles soit plus faible pour cet ITK (23).

Avec le Nilotinib, le risque d'événements ischémiques incite à surveiller de façon rapprochée les patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires, incluant l'obésité, le tabac, l'hypertension artérielle et le diabète (26). La mesure de l'index de pression artérielle systolique à la cheville, utilisée pour le dépistage et le suivi de l'AOMI, peut être proposée avant l'initiation du Nilotinib et contrôlée en cours de traitement.

Le contrôle du bilan hépatique, de la lipasémie et de la glycémie est impératif avant la mise en route du traitement par Nilotinib. Il est renouvelé chaque semaine durant le 1^{er} mois, puis mensuellement jusqu'au 3^{ème} mois de traitement. Par la suite, une surveillance trimestrielle suffit en cas de résultats normaux. En cas d'augmentation isolée de la bilirubine libre (jusqu'à 3 fois la normale), une surveillance rapprochée du bilan hépatique est préconisée, sans réduction de dose. En revanche, si les transaminases dépassent 2,5 fois la normale, l'interruption du Nilotinib est requise jusqu'à retour aux valeurs normales, suivie de la reprise du traitement à posologie réduite (95). De même, si la lipasémie s'élève à plus de 2 fois la normale, il convient de diminuer la posologie ou d'interrompre le traitement jusqu'à retour aux valeurs normales.

5.3.2.4 Réactions d'intolérance croisée

Les effets indésirables hématologiques sont les effets les plus fréquemment reproduits lors du changement de traitement par ITK. L'intolérance hématologique au traitement par Imatinib, se manifestant par la survenue de cytopénies de grade 3 à 4, récidive chez 80 % des patients traités par Dasatinib et 61 % des patients traités par Nilotinib (95).

En revanche, les réactions d'intolérance croisée extra-hématologique semblent peu fréquentes. En effet, dans une série de 75 patients présentant une intolérance non hématologique à l'Imatinib, seuls 4 patients (6 %) ont présenté une récidive du même effet indésirable sous Nilotinib (3 cas de diarrhée et 1 cas de cytolyse hépatique) (95). De même, on estime que plus des deux tiers des patients intolérants à l'Imatinib n'ont pas reproduit la même toxicité lors du relais par Dasatinib (97). Cependant, ces données préliminaires obtenues par l'analyse de cohortes de faible effectif méritent d'être confirmées par des études complémentaires.

CONCLUSION

Aujourd'hui, la LMC représente environ 15 % des leucémies nouvellement diagnostiquées chez l'adulte. Au cours de la dernière décennie, l'introduction de la thérapie ciblée par ITK, faisant appel à l'Imatinib, au Dasatinib et au Nilotinib, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de LMC, en prolongeant leur survie de façon spectaculaire. Cette avancée thérapeutique s'est traduite par une augmentation majeure de la prévalence de la LMC à l'échelle mondiale. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, l'arrêt du traitement par ITK chez les patients en rémission est fortement déconseillé devant le risque de rechute, et la poursuite du traitement à vie est de rigueur. De ce fait, la LMC est devenue une maladie chronique, que le patient doit apprendre à gérer pour la vie. Par ailleurs, les avancées permises par la thérapie ciblée chez les patients traités en phase chronique contrastent avec les progrès très limités relatifs au traitement des phases accélérée et blastique, dont le pronostic demeure sombre. Ainsi, aucun effort ne doit être épargné pour offrir aux patients atteints de LMC-PC une prise en charge thérapeutique optimale, afin de minimiser le risque d'évolution vers la crise blastique.

Chez les patients traités par ITK, l'observance du traitement est une condition nécessaire pour espérer l'obtention d'une réponse thérapeutique. Ainsi, les bénéfices et les risques associés à chacun des ITK doivent être pris en compte pour réaliser un choix thérapeutique au cas par cas. Parmi les outils à disposition du clinicien, la connaissance du profil de tolérance spécifique à chaque ITK est essentielle pour permettre une prescription éclairée, adaptée aux caractéristiques individuelles des patients. L'Imatinib est la molécule la plus ancienne et la mieux connue des trois ITK indiqués en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients atteints de LMC-PC. En revanche, le recul thérapeutique est plus limité pour les ITK de 2^{ème} génération, dont le développement quasi-simultané n'a pas donné lieu à une comparaison directe lors d'un essai clinique. Depuis 2010, l'introduction du Dasatinib et du Nilotinib en 1^{ère} ligne de traitement, et donc leur utilisation plus large, incitent à maîtriser le profil de toxicité de ces deux molécules, pour réduire la fréquence et la gravité de leurs effets indésirables et minimiser leur impact sur le contrôle de la maladie hématologique sous-jacente.

Les essais cliniques permettent de définir les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans une population de patients sélectionnés mais sont insuffisants pour établir le profil de tolérance du médicament en pratique courante. Ainsi, l'analyse des effets indésirables notifiés en Pharmacovigilance reste un prérequis indispensable pour générer des signaux faisant l'hypothèse d'une relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable inconnu ou insuffisamment documenté. Ces données, bien que limitées dans leur exploitation statistique, contribuent à l'amélioration des connaissances et mettent en exergue les effets à explorer par la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques.

D'après l'analyse descriptive des effets indésirables réalisée dans cette étude, le profil de tolérance qui se dégage des données de Pharmacovigilance notifiées sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib est en grande partie superposable à celui retrouvé dans le RCP en vigueur de chaque molécule. Toutefois, une différence majeure est mise en évidence lors du dénombrement des effets indésirables notifiés sous Imatinib, qui situe le cancer de la prostate au 8^{ème} rang des effets enregistrés. Cet effet grave, de

caractère inattendu, a justifié la mise en place d'une surveillance rapprochée par un suivi national des cancers secondaires survenant sous Imatinib, actuellement en cours. D'autre part, cette analyse nous alerte sur le taux de notification des AOMI, plaçant cet effet au 3^{ème} rang des effets indésirables enregistrés sous Nilotinib, tandis que l'AOMI est décrite de survenue peu fréquente dans la monographie du produit. L'analyse comparative des événements ischémiques notifiés sous ITK a confirmé ces données en mettant en évidence un taux de notification des atteintes ischémiques coronaires et périphériques statistiquement supérieur sous Nilotinib. Ces observations incitent à évaluer plus précisément le risque ischémique associé au traitement par Nilotinib par la réalisation d'études complémentaires.

D'après les résultats des études cliniques menées chez les patients traités en phase chronique, l'incidence des effets indésirables hématologiques, résultant en grande partie de l'action des ITK sur leur cible pharmacologique Bcr-Abl, semble similaire entre les trois molécules et ne permet pas de privilégier l'un des ITK en 1^{ère} intention. Ainsi, parmi les éléments du profil de tolérance, les effets indésirables extra-hématologiques spécifiques seront les plus pertinents pour argumenter le choix thérapeutique :

- L'Imatinib est plus fréquemment associé à la survenue d'effets indésirables non graves, incluant les œdèmes localisés, les éruptions cutanées et les douleurs musculo-squelettiques. Le plus souvent, ces effets ne nécessitent pas d'interruption de traitement et peuvent être gérés par un traitement symptomatique adapté. Cependant, leurs répercussions sur la vie quotidienne ne sont pas à négliger, notamment pour les œdèmes périorbitaux et palpébraux, très fréquents et persistants malgré un traitement diurétique bien conduit.
- Le profil de tolérance du Dasatinib est moins marqué par la survenue d'effets cutanés et tissulaires. En revanche, les épanchements pleuraux sont des effets indésirables de survenue très fréquente associés à cette molécule, conduisant parfois à l'hospitalisation du patient et à l'interruption du traitement. De même, plusieurs cas d'HTAP pré-capillaire susceptibles de menacer le pronostic vital ont été observés, justifiant une surveillance rapprochée et une information claire des patients à risque.
- Le Nilotinib est habituellement bien toléré, n'entraînant qu'exceptionnellement un arrêt définitif du traitement pour toxicité. Les atteintes métaboliques et pancréatiques fréquentes sont le plus souvent silencieuses et réversibles après adaptation temporaire des posologies. Toutefois, quelques effets indésirables rares mais graves, incluant des cas de mort subite et des événements ischémiques survenant parfois chez des patients dépourvus de facteurs de risque, justifient la mise en place d'un suivi rapproché des patients traités.

Chaque traitement implique donc une explication des bénéfices et des risques pour permettre au patient de participer pleinement à sa prise en charge thérapeutique. Celui-ci doit être acteur de son traitement et comprendre l'importance de signaler rapidement les prodromes d'un effet indésirable grave. Ainsi, la connaissance du profil de tolérance propre à chaque ITK est également un outil fondamental pour l'éducation thérapeutique des patients traités pour LMC.

La thérapie ciblée par Imatinib, Dasatinib et Nilotinib a complètement transformé le pronostic de la LMC. Cependant, de nouvelles perspectives de traitement sont en cours de développement pour améliorer la prise en charge des patients résistants ou intolérants à ces trois molécules, notamment en surmontant la résistance conférée par la mutation T315I. Parmi ces nouveaux agents, le Panotinib, un ITK ciblant Bcr-Abl, a été approuvé par la Food and Drug Administration en juillet 2012 dans le traitement de la LMC et a obtenu, en mars 2013, un avis favorable de l'EMA pour la mise sur le marché européen. Les essais cliniques réalisés ont montré des effets indésirables communs avec l'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib (diarrhée, douleurs musculo-squelettiques, éruptions cutanées). Toutefois, le Panotinib a été associé à la survenue d'hypertension et de thrombose artérielle, encourageant vivement un suivi minutieux des données de Pharmacovigilance lors de sa très prochaine commercialisation en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *American Journal of Hematology*. 2012;87(11):1037-45.
2. Eftekhari P. Suivi national relatif au risque de cancers secondaires sous Glivec (Imatinib mésylate). Laboratoires Novartis. Comité technique de pharmacovigilance; 2011 avr.
3. Novartis. Glivec (Imatinib mésylate) prescribing information. Vidal. 2012.
4. Résumés des congrès : ASH 2012 - Leucémie Myéloïde Chronique France - LMC France - Association de patients - Maladies du sang [Internet]. [cité 27 févr 2013]. Disponible sur: <http://www.lmc-france.fr/connaître-la-lmc/r%C3%A9sum%C3%A9s-des-congr%C3%A8s-ash-2012/>
5. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3496-3499.
6. Pignon JM. bcr-abl translocation: diagnostic procedure and clinical interest. *Annales de Biologie Clinique*. 23 janv 1998;56(1):57-63.
7. Merlin J-L. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La Lettre du Cancérologue*. 2008;17(7):334-349.
8. Drullion C. Réponse et résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinases dans le modèle de la LMC : identification et régulation des morts cellulaires [Internet]. Bordeaux 2; 2011 [cité 23 févr 2013]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2011BOR21872>
9. Joha MS. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique [Reproduction de]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2009.
10. Stein SJ, Baldwin AS. NF- κ B suppresses ROS levels in BCR-ABL(+) cells to prevent activation of JNK and cell death. *Oncogene*. 10 nov 2011;30(45):4557-4566.
11. Gouilleux F. The Jak/Stat signaling pathway in leukemogenesis. *Hématologie*. 16 mars 2001;7(1):19-30.
12. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy to Optimize Adherence in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: The Role of the Midlevel Practitioner. *The Journal of Supportive Oncology*. janv 2012;10(1):14-24.
13. Rédaction Prescrire. Leucémie myéloïde chronique : traitement. *Revue Prescrire*. 2012;32(349):1-8.
14. Boutayeb S, Zakkouri FZ, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb A, Boutayeb W, et al. Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie Biologie*. août 2012;60(4):229-233.
15. Arifi S, El Sayadi H, Dufresne A, Ray-Coquard I, Fayette J, Méeus P, et al. [Imatinib and solid tumours]. *Bull Cancer*. janv 2008;95(1):99-106.
16. McArthur GA, Demetri GD, Oosterom A van, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and Clinical Analysis of Locally Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans Treated With Imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *JCO*. 2 janv 2005;23(4):866-873.

17. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):994-1004.
18. CML Advocates Network. Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC. 2012 nov.
19. Bardina C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast F. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires*. sept 2007;2007(395):31-35.
20. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat. Rev. Cancer*. mai 2007;7(5):345-356.
21. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib *versus* Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2260-2270.
22. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol*. 2010;3:47.
23. Bristol-Myers Squibb Company. Sprycel (Dasatinib) prescribing information. Vidal. 2012.
24. Tyler T. Once-Daily Dasatinib for Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *The Annals of pharmacotherapy*. 43(5):920-927.
25. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib *versus* Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2251-2259.
26. Novartis. Tasigna (Nilotinib) prescribing information. Vidal. 2012.
27. Faure S. Inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2010;49(498):49-52.
28. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 24 févr 2011;117(8):e75-e87.
29. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2011;71(6):917-920.
30. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 28 mai 2009;113(22):5401-5411.
31. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res*. juill 2012;36(7):817-825.
32. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *JCO*. 5 oct 2010;28(14):2381-2388.
33. EMA - CHMP. European public assessment report (first published) - Tasigna scientific discussion. 2007 nov p. 52 pages.
34. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. 2012-1244 nov 8, 2012.

35. Bégaud B, Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985;40:111-8.
36. Paul TR, Uppin SG, Uppin MS, Jacob RT, Rao DR, Rajappa SJ. Evaluation of Cytopenias Occurring in Imatinib Treated Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. juin 2010;26(2):56-61.
37. Prescrire rédaction. Nilotinib. Leucémie myéloïde chronique : proche du Dasatinib. *Revue Prescrire*. 28(299):646.1-646.4.
38. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med*. 15 août 2002;347(7):472-480.
39. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical Management of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *JCO*. 15 avr 2003;21(8):1637-1647.
40. Quintás-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Awais A, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer*. 2009;115(17):3935-43.
41. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med*. mai 1996;2(5):561-566.
42. Weisel KC, Yildirim S, Schweikle E, Kanz L, Möhle R. Regulation of FLT3 and its ligand in normal hematopoietic progenitor cells. *Ann. Hematol*. mars 2009;88(3):203-211.
43. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. oct 2009;23(10):1698-1707.
44. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 2003;48(2):201-206.
45. Hachiya A, Kobayashi A, Ohuchi A, Takema Y, Imokawa G. The paracrine role of stem cell factor/c-kit signaling in the activation of human melanocytes in ultraviolet-B-induced pigmentation. *J. Invest. Dermatol*. avr 2001;116(4):578-586.
46. Rea D, Bergeron A, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E, Dombret H. Dasatinib-induced lupus. *The Lancet*. 30 août;372(9640):713-714.
47. Eklund KK. Mast cells in the pathogenesis of rheumatic diseases and as potential targets for anti-rheumatic therapy. *Immunol. Rev*. juin 2007;217:38-52.
48. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-970.
49. Tiribelli M, Medeot M. Cardiotoxicity of imatinib: At the heart of the problem. *Leukemia Research*. janv 2011;35(1):36-37.
50. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. août 2006;12(8):908-916.
51. Cheng H, Force T. Molecular Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of Targeted Cancer Therapeutics. *Circulation Research*. 1 août 2010;106(1):21-34.

52. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors—Case report and review of the literature. *Leukemia Research*. janv 2010;34(1):123–127.
53. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, Grille P, Westermann J, Plöckinger U, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid*. nov 2010;20(11):1209–1214.
54. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol*. 3 janv 2009;160(3):331–336.
55. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 28 déc 2007;13(48):6608–6611.
56. Breccia M, Alimena G. Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Research* [Internet]. [cité 21 avr 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212613000374>
57. Charier F, Chagneau-Derrode C, Levillain P, Guilhot F, Silvain C. Hépatite auto-immune révélée par la prise de Glivec®. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. oct 2009;33(10-11):982–984.
58. Tonyali O, Coskun U, Yildiz R, Karakan T, Demirci U, Akyurek N, et al. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors. *Med. Oncol*. sept 2010;27(3):768–773.
59. Nassar I, Pasupati T, Judson JP, Segarra I. Histopathological study of the hepatic and renal toxicity associated with the co-administration of imatinib and acetaminophen in a preclinical mouse model. *Malays J Pathol*. juin 2010;32(1):1–11.
60. Chakupurakal G, Etti RJ, Murray JA. Peripheral neuropathy as an adverse effect of imatinib therapy. *J Clin Pathol*. 5 janv 2011;64(5):456–456.
61. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino ACW. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood*. 28 janv 2010;115(4):766–774.
62. M. Zekri J, H. Robinson M, J. Woll P. Relative Hypocalcaemia and Muscle Cramps in Patients Receiving Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Sarcoma* [Internet]. 2006 [cité 18 mars 2013];2006. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1557796/>
63. Garcia-Gomez A, Ocio EM, Crusoe E, Santamaria C, Hernández-Campo P, Blanco JF, et al. Dasatinib as a bone-modifying agent: anabolic and anti-resorptive effects. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34914.
64. Larson J BL. SEvere periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *Arch Ophthalmol*. 1 juill 2007;125(7):985–986.
65. Heuchel R, Berg A, Tallquist M, ?hlen K, Reed RK, Rubin K, et al. Platelet-derived growth factor ? receptor regulates interstitial fluid homeostasis through phosphatidylinositol-3? kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 sept 1999;96(20):11410–11415.
66. Institut national de Veille Sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Suicide et tentatives de suicide : Etat des lieux en France. 2011 p. 487–510. Report No.: 47-48.
67. Curtis R, Freedman D, Ron E. New malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000. Bethesda; 2006. Report No.: 05-5302.
68. Roy L, Guilhot J, Martineau G, Larchée R, Guilhot F. Unexpected occurrence of second malignancies in patients treated with interferon followed by imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. sept 2005;19(9):1689–1692.

69. Pilot PR, Sablinska K, Owen S, Hatfield A. Epidemiological analysis of second primary malignancies in more than 9500 patients treated with imatinib. *Leukemia*. janv 2006;20(1):148; author reply 149.
70. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon F-X, Guilhot F, Deininger M, Fava C, et al. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Imatinib. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 21 mars 2011 [cité 23 mars 2013]; Disponible sur: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/21/jnci.djr060>
71. Chen J, Schmitt A, Giannopoulos K, Chen B, Rojewski M, Döhner H, et al. Imatinib impairs the proliferation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells in a dose-dependent manner. *Int. J. Oncol.* nov 2007;31(5):1133-1139.
72. Fabarius A, Giehl M, Frank O, Duesberg P, Hochhaus A, Hehlmann R, et al. Induction of centrosome and chromosome aberrations by imatinib in vitro. *Leukemia*. sept 2005;19(9):1573-1578.
73. Stein BL. Chronic myeloid leukemia and risk of second malignancy in two eras of treatment. *Leuk. Lymphoma*. sept 2012;53(9):1651-1653.
74. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med*. juill 2010;16(4):351-356.
75. Tanaka H, Nakashima S, Usuda M. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Int J Hematol*. 1 sept 2012;96(3):308-319.
76. Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Berghausen E, Vantler M, Caglayan E, Rosenkranz S. Imatinib mesylate for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. janv 2012;21(1):119-134.
77. Pullamsetti SS, Berghausen EM, Dabral S, Tretyn A, Butrous E, Savai R, et al. Role of Src tyrosine kinases in experimental pulmonary hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. juin 2012;32(6):1354-1365.
78. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, Ghio S. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leukemia Research*. janv 2012;36(1):e4-e6.
79. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib Clinical Perspective. *Circulation*. 5 janv 2012;125(17):2128-2137.
80. EMA - CHMP. Assessment report for Tasigna (nilotinib). 2010 déc p. 39 + 41 pages. Report No.: EMEA/H/C/798/II/29 + X/28''.
81. Kim TD, Coutre P le, Schwarz M, Grille P, Levitin M, Fateh-Moghadam S, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*. 6 janv 2012;97(6):883-889.
82. Duckett DR, Cameron MD. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. oct 2010;6(10):1175-1193.
83. Breccia M, Loglisci G, Cannella L, Serrao A, Colafigli G, Salaroli A, et al. Nilotinib therapy does not induce consistent modifications of cholesterol metabolism resulting in clinical consequences. *Leukemia Research*. nov 2011;35(11):e215-e216.
84. Labussière-Wallet H, Guillermin Y, Etienne M. Analysis of clinical arterial and metabolic parameters in chronic phase CML patients on Nilotinib in a single center cohort. Atlanta; 2012.
85. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and

nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract.* sept 2011;17(3):197-202.

86. Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *PNAS* [Internet]. 17 nov 2008 [cité 16 mars 2013]; Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/early/2008/11/17/0810246105>
87. Breccia M, Loglisci G, Salaroli A, Serrao A, Alimena G. Nilotinib-mediated increase in fasting glucose level is reversible, does not convert to type 2 diabetes and is likely correlated with increased body mass index. *Leukemia Research.* avr 2012;36(4):e66-e67.
88. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am. J. Hematol.* juill 2011;86(7):533-539.
89. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-Associated Vascular Events. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* oct 2012;12(5):337-340.
90. Day E, Waters B, Spiegel K, Alnadaf T, Manley PW, Buchdunger E, et al. Inhibition of collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib, nilotinib and dasatinib. *European Journal of Pharmacology.* 3 déc 2008;599(1-3):44-53.
91. Hou G, Vogel W, Bendeck MP. The discoidin domain receptor tyrosine kinase DDR1 in arterial wound repair. *J Clin Invest.* 15 mars 2001;107(6):727-735.
92. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee S-L, Ramchandani R, Garnett C, et al. Tassigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin. Cancer Res.* 1 sept 2008;14(17):5325-5331.
93. Pezzilli R, Corinaldesi R, Morselli-Labate AM. Tyrosine kinase inhibitors and acute pancreatitis. *JOP.* 2010;11(3):291-293.
94. Singer JB, Shou Y, Giles F, Kantarjian HM, Hsu Y, Robeva AS, et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia.* 5 juill 2007;21(11):2311-2315.
95. Etienne G, Milpied B, Rea D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, Nicolini F-E. Recommandations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tassigna®) au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bulletin du cancer.* 97(8):997-1009.
96. Mauro MJ, Deininger MW. Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* sept 2009;22(3):409-429.
97. Cony-Makhoul P, Bergeron A, Corm S, Dubruille V, Rea D, Rigal-Huguet F, et al. Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par dasatinib (Sprycel®) au cours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie. *Bulletin du cancer.* 95(9):805-811.

ANNEXES

Annexe I

Principales cibles pharmacologiques des ITK indiqués dans la LMC

	Concentrations inhibitrices médianes IC50 (nmol/L)			
	Bcr-Abl	PDGF-R	c-kit	Src
Imatinib	192	72	99	> 1000
Dasatinib	1,8	2,9	18	0,1
Nilotinib	19	75	209	> 1000

Annexe II

Principales interactions pharmacocinétiques des ITK indiqués dans la LMC

	CYP450							Pgp	BCRP
	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5		
Imatinib	S	I	S/I	S/I	S/I	S/I	S	S/I	S
Dasatinib		I				S/I		S	S
Nilotinib		S/I	I		I	S/I		I	S

S = l'ITK est substrat de l'isoenzyme ; I = l'ITK est inhibiteur de l'isoenzyme

Annexe III

Exemple de « Fiche dense » enregistrée dans la BNPV

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AN20120136(1)

N° Local : PL201240057

Centre de : ANGERS

Dossier :

Type : Effet indésirable

Date de notification : 26/01/2012

Date dernière information : 15/03/2012

PATIENT

Age : 52 ans

Sexe : F

Taille :

Poids : 75 kg

Antécédent(s) : Leucémie myéloïde chronique(Leucémie myéloïde chronique), Diabète sucré non insulino-dépendant(Diabète sucré de type 2)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
/10/2010	10012603	Diabète sucré aggravé	Guérison sans séquelle
/01/2012	10020603	Hypercholestérolémie	Inc.

MEDICAMENT(S)

TASIGNA

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	600 mg	1 1 Jour(s)	01/07/2010	poursui- vi		3 mois	D=	3	1	1	1	1	Suspect

Indication(s)

Leucémie myéloïde chronique

COMMENTAIRES

Description du cas:

Patiente suivie pour LMC (date de diagnostic imprécise), déjà traitée par GLIVEC et SPRYCEL avec une activité insuffisante, mise sous TASIGNA depuis le 01/07/2010.

Dès le mois d'octobre 2010 une majoration de son diabète est notée (Hb A1C passée de 6% à 9% et glycémie à jeun de 1g/l à 2,2 g/l).

Le traitement antidiabétique est renforcé avec introduction d'EUCREAS. L'Hb A1C va se normaliser avec un traitement associant EUCREAS 2/j et NOVONORM 3/j : HbA1C 8,4% le 03/11/2010, 7,9% le 13/12/2010, 6% le 10/05/2011.

Par ailleurs découverte le 11/01/2012 d'une hypercholestérolémie à 3,25 g/l (HDL : 0,59 g/l et LDL 2,37 G:L) sans hypertriglycéridémie (1,46 g/l) et ablation de deux xanthelasma des paupières le 22/12/2012. Le traitement par Tassigna est arrêté lors de la découverte de l'hypercholestérolémie.

Au total sous TASIGNA, aggravation d'un diabète préexistant et découverte d'une hypercholestérolémie méconnue jusqu'alors. Traitement arrêté du fait des perturbations métaboliques.

This patient experienced 3 months after the beginning of TASIGNA an aggravation of a type 2 diabetes. A hypercholesterolemia was diagnosed in jan-2012

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe IV

Méthode d'imputabilité française : Détermination de l'imputabilité intrinsèque

- Score chronologique**

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			incompatible
ARRÊT du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive; R₍₀₎ : non faite ou non évaluable; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.
C₃ : chronologie vraisemblable; C₂ : plausible; C₁ : douteuse; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

- Score sémiologique**

SÉMILOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FIABLE (L)				
L ₍₊₎		L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif; L₍₀₎ : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L₍₋₎ : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).
S₃ : sémiologie vraisemblable; S₂ : plausible; S₁ : douteuse.

- Imputabilité intrinsèque**

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I₃ : vraisemblable;
I₂ : plausible; I₁ : douteuse; I₀ : paraissant exclure.

Annexe V

Classification par « System Organ Class »

EMA. Version 12.0 (08/2010)

Ref	
	[Convention MedDRA en matière de fréquence]
001	<Très fréquent ($\geq 1/10$)>
002	<fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)>
003	<peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)>
004	<Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)>
005	<Très rare ($< 1/10\ 000$)>
006	<fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)>
	[Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes]
007	Infections et infestations
008	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)
009	Affections hématologiques et du système lymphatique
010	Affections du système immunitaire
011	Affections endocriniennes
012	Troubles du métabolisme et de la nutrition
013	Affections psychiatriques
014	Affections du système nerveux
015	Affections oculaires
016	Affections de l'oreille et du labyrinthe
017	Affections cardiaques
018	Affections vasculaires
019	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
020	Affections gastro-intestinales
021	Affections hépatobiliaires
022	Affections de la peau et du tissu sous-cutané
023	Affections musculo-squelettiques et systémiques
024	Affections du rein et des voies urinaires
025	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
026	Affections des organes de reproduction et du sein
027	Affections congénitales, familiales et génétiques
028	Troubles généraux et anomalies au site d'administration
029	Investigations
030	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
031	Actes médicaux et chirurgicaux
032	Caractéristiques socio-environnementales

Annexe VI

Section « Effets indésirables » du RCP du Glivec® (Mise à jour : 18 Avril 2013)

Les patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien entre l'administration de Glivec et la survenue d'événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la coadministration de nombreux médicaments.

Au cours des études cliniques menées dans la LMC, un arrêt du traitement motivé par des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4 % des patients nouvellement diagnostiqués, 4 % des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4 % des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5 % des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4 % des patients.

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résecables et/ou métastatiques, 7 patients (5 %) ont présenté des saignements de grade 3/4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intratumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intratumoraux peuvent être sérieux et, dans certains cas, fatals. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pouvant être imputables au traitement par Glivec dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des oedèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des oedèmes périorbitaires ou des membres inférieurs. Toutefois, ces oedèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée.

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans oedème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire de Glivec et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves, voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale.

Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population.

Effets indésirables :

Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous par organe et par ordre de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre de fréquence, le plus fréquent en premier. Les effets indésirables et leurs fréquences présentés dans la liste ci-dessous sont issus des principales études d'enregistrement.

Effets indésirables survenus lors des études cliniques :

Infections et infestations :

- Peu fréquent : zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie⁽¹⁾, sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie.
- Rare : infection fongique.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Rare : syndrome de lyse tumorale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Très fréquent : neutropénie, thrombopénie, anémie.
- Fréquent : pancytopenie, neutropénie fébrile.
- Peu fréquent : thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie.
- Rare : anémie hémolytique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : anorexie.
- Peu fréquent : hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie.
- Rare : hyperkaliémie, hypomagnésémie.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : insomnie.
- Peu fréquent : dépression, diminution de libido, anxiété.
- Rare : confusion.

Affections du système nerveux :

- Très fréquent : céphalées⁽²⁾.
- Fréquent : sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie.
- Peu fréquent : migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale.
- Rare : hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique.

Affections oculaires :

- Fréquent : oedème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble.
- Peu fréquent : irritation oculaire, douleur oculaire, oedème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, oedème maculaire.
- Rare : cataracte, glaucome, oedème papillaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : vertiges, acouphènes, perte auditive.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive⁽³⁾, oedème pulmonaire.
- Rare : arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique.

Affections vasculaires⁽⁴⁾ :

- Fréquent : bouffées vasomotrices, hémorragie.
- Peu fréquent : hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée, épistaxis, toux.
- Peu fréquent : épanchement pleural⁽⁵⁾, douleur pharyngolaryngée, pharyngite.
- Rare : douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsies, douleur abdominale⁽⁶⁾.
- Fréquent : flatulences, ballonnements, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite.
- Peu fréquent : stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale⁽⁶⁾, éructation, méléna, oesophagite, ascite, ulcère gastrique, hématoméso, chéilite, dysphagie, pancréatite.
- Rare : colite, iléus, affection abdominale inflammatoire.

Affections hépatobiliaires :

- Fréquent : élévation des enzymes hépatiques.
- Peu fréquent : hyperbilirubinémie, hépatite, ictère.
- Rare : insuffisance hépatique⁽⁷⁾, nécrose hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Très fréquent : oedème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash.
- Fréquent : prurit, oedème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité.

- Peu fréquent : rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse.
- Rare : dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, oedème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Très fréquent : crampes et spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les myalgies, arthralgies, douleurs osseuses⁽⁸⁾.
- Fréquent : gonflement des articulations.
- Peu fréquent : raideur articulaire et musculaire.
- Rare : faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Peu fréquent : douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins, oedème du scrotum.
- Rare : corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : rétention hydrique et oedème, fatigue.
- Fréquent : faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité.
- Peu fréquent : douleur thoracique, malaise.

Investigation :

- Très fréquent : prise de poids.
- Fréquent : perte de poids.
- Peu fréquent : augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactico-déshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines.
- Rare : augmentation de l'amylasémie.

⁽¹⁾ La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST.

⁽²⁾ Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

⁽³⁾ Selon l'unité de mesure patient-année, les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.

⁽⁴⁾ Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).

⁽⁵⁾ L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.

⁽⁶⁾ Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.

⁽⁷⁾ Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.

⁽⁸⁾ Les douleurs musculosquelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.

Les types de réactions suivantes ont principalement été observées au cours de la commercialisation de Glivec. Cela comprend les rapports spontanés de cas individuels ainsi que les effets indésirables graves des études cliniques en cours, des programmes d'accès élargi et des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non enregistrées. Comme ces effets sont issus d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.

Effets indésirables des rapports établis après commercialisation :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Indéterminée : hémorragie tumorale, nécrose tumorale.

Affections du système immunitaire :

- Indéterminée : choc anaphylactique.

Affections du système nerveux :

- Indéterminée : oedème cérébral.

Affections oculaires :

- Indéterminée : hémorragie du corps vitré.

Affections cardiaques :

- Indéterminée : péricardite, tamponnade.

Affections vasculaires :

- Indéterminée : thrombose/embolie.

Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales :

- Indéterminée : insuffisance respiratoire aiguë*, maladie pulmonaire interstitielle.

Affections gastro-intestinales :

- Indéterminée : ileus/obstruction intestinale, perforation gastro-intestinale, diverticulite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Indéterminée : érythrodysesthésie palmo-plantaire, kératose lichénoïde, lichen plan, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Indéterminée : nécrose avasculaire/nécrose de la hanche.
- Indéterminée : retard de croissance chez l'enfant.

* Des cas mortels ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères avec d'autres troubles cliniques concomitants sévères.

Anomalies biologiques :

Paramètres hématologiques :

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses ≥ 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 ($PN < 1 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59-64 % pour les neutropénies et 44-63 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7 % de neutropénie et 8,9 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 ($PN < 0,5 \times 10^9/l$; plaquettes $< 10 \times 10^9/l$) ont été observées chez 3,6 % et < 1 % des patients, respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec, mais peuvent, dans de rares cas, conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités le plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopenies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement. Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non résecables et/ou métastatiques, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intratumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez respectivement 7,5 % et 2,7 % des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

Paramètres biochimiques :

Des augmentations importantes des transaminases (< 5 %) ou de la bilirubine (< 1 %) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont été habituellement contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1 % des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222), on a observé 6,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8 % d'augmentation de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransférase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3 %. Il y a eu des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol.

Annexe VII

Section « Effets indésirables » du RCP du Sprycel® (Mise à jour : 18 Avril 2013)

Résumé du profil de tolérance :

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Sprycel de 2440 patients dans les études cliniques, dont 258 patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et 2182 patients atteints de LMC ou LAL Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib. Dans l'étude des patients nouvellement diagnostiqués, les patients ont été suivis au minimum pendant 36 mois (dose initiale de 100 mg une fois par jour). Dans les études LMC ou LAL Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib, 1520 patients ont été suivis au minimum pendant 24 mois et 662 patients en phase chronique de LMC ont été suivis au minimum pendant 60 mois (dose initiale de 100 mg une fois par jour, 140 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour, ou 70 mg deux fois par jour).

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, la durée médiane de traitement était de 37 mois (de 0,03 à 50 mois) pour Sprycel et de 37 mois (de 0,3 à 50 mois) pour l'imatinib ; la médiane de dose journalière moyenne était de 99 mg et 400 mg, respectivement. La durée médiane de traitement chez les 2182 patients atteints de LMC ou LAL Ph+ résistants ou intolérants à l'imatinib était de 15 mois (de 0 à 65,6 mois). Chez les patients atteints de LMC en phase chronique résistants ou intolérants, la durée médiane de traitement pour les patients toujours sous traitement (n = 205) était de 59 mois (de 28 à 66 mois). Sur les 2440 patients traités, 23 % avaient 65 ans ou plus, tandis que 5 % avaient 75 ans ou plus. La majorité des patients traités par Sprycel ont présenté des effets indésirables au cours du traitement. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée.

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, le traitement a été interrompu pour cause d'effets indésirables chez 5 % des patients traités par Sprycel et chez 4 % des patients traités par imatinib, après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 36 mois de suivi, les taux cumulatifs d'arrêt de traitement étaient de 9 % et 6 % respectivement. Parmi les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, les taux d'arrêt pour cause d'effets indésirables étaient à 2 ans de 15 % en phase chronique de LMC pour tous les dosages, 16 % en phase accélérée de LMC, 15 % en phase blastique myéloïde de LMC, 8 % en phase blastique lymphoïde de LMC et 8 % des LAL Ph+. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez des patients en phase chronique de LMC avec un minimum de suivi de 60 mois, le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables était de 18 % chez les patients traités avec 100 mg une fois par jour.

La majorité des patients en phase chronique de LMC intolérants à l'imatinib ont pu tolérer le traitement par Sprycel. Dans les études cliniques en phase chronique de LMC avec 24 mois de suivi, 10 des 215 patients intolérants à l'imatinib ont développé la même toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 avec Sprycel qu'avec le traitement antérieur par imatinib : 8 de ces 10 patients ont eu des réductions de doses et ont été en mesure de continuer leur traitement.

Sur la base d'un suivi minimum de 12 mois, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, traités par Sprycel ont été : rétention hydrique (dont épanchement pleural) [19 %], diarrhée (17 %), céphalée (12 %), rash cutané (11 %), douleur musculosquelettique (11 %), nausées (8 %), fatigue (8 %), myalgie (6 %), vomissements (5 %) et inflammation musculaire (4 %). Après un minimum de 36 mois de suivi, le taux cumulatif de céphalée (13 %), rash (13 %), douleur musculosquelettique (13 %), nausée (10 %), fatigue (9 %), myalgie (6 %), vomissements (5 %), et inflammation ou spasmes musculaire (5 %), ont augmenté de <= 2 %. Les taux cumulatifs de rétention hydrique et de diarrhées ont été de 31% et 21% respectivement. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, traités par Sprycel, ont été : rétention hydrique (dont épanchement pleural), diarrhée, céphalée, nausée, rash cutané, dyspnée, hémorragie, fatigue, douleur musculosquelettique, infection, vomissement, toux, douleur abdominale et pyrexie. Une neutropénie fébrile liée au médicament a été rapportée chez 5 % des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib traités par Sprycel.

Dans les études cliniques menées chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, il a été recommandé d'interrompre le traitement par imatinib au moins 7 jours avant le traitement par Sprycel.

Résumé tabulé des effets indésirables :

Tableau 2 : Résumé tabulé des effets indésirables	
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent	Infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non spécifiée)
Fréquent	Pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite, septicémie
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>	
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Neutropénie fébrile, pancytopénie
Rare	Érythroblastopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Hypersensibilité (dont érythème noueux)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	Anorexie, troubles de l'appétit, hyperuricémie
Peu fréquent	Hypoalbuminémie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent	Dépression, insomnie
Peu fréquent	Anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
Peu fréquent	Hémorragie du système nerveux central ^{(a)*} , syncope, tremblements, amnésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsion, neurite optique, paralysie faciale
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent	Trouble visuel, sécheresse oculaire
Peu fréquent	Conjonctivite
Rare	Atteinte visuelle
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Fréquent	Acouphènes
Peu fréquent	Vertige
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^{(b)*} , épanchement péricardique*, arythmie (dont tachycardie), palpitations
Peu fréquent	Infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale)*, allongement de l'intervalle QT* à l'électrocardiogramme, péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie
Rare	Coeur pulmonaire, myocardite, syndrome coronaire aigu
Fréquence	Fibrillation auriculaire/flutter atrial

indéterminée	
<i>Affections vasculaires</i>	
Très fréquent	Hémorragie ^{(c)*}
Fréquent	Hypertension, flush
Peu fréquent	Hypotension, thrombophlébite
Rare	Livedo
Fréquence indéterminée	Thrombose/embolie (dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Très fréquent	Épanchement pleural*, dyspnée, toux
Fréquent	OEdème pulmonaire*, hypertension pulmonaire*, infiltration pulmonaire, pneumonie
Peu fréquent	Bronchospasme, asthme
Rare	Syndrome de détresse respiratoire aigu
Fréquence indéterminée	Maladie pulmonaire interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
Fréquent	Saignement gastro-intestinal*, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
Peu fréquent	Pancréatite, ulcère gastro-intestinal haut, oesophagite, ascites*, fissure anale, dysphagie
Rare	Gastro-entéropathie exsudative, iléus
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale fatale*
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	Hépatite, cholécystite, cholestase
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	Rash cutané ^(d)
Fréquent	Alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhidrose
Peu fréquent	Dermatose neutrophilique aiguë fébrile, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Très fréquent	Douleur musculosquelettique
Fréquent	Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, spasme musculaire
Peu fréquent	Rhabdomyolyse, inflammation musculaire, tendinite
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale, pollakiurie, protéinurie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Peu fréquent	Gynécomastie, dysménorrhée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Rétention hydrique*, fatigue, oedème superficiel ^{(e)*} , pyrexie

Fréquent	Asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, oedème généralisé*, frissons
Peu fréquent	Malaise, intolérance à la température
<i>Investigations</i>	
Fréquent	Perte de poids, prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la phosphocréatine kinase sanguine
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquent	Contusion

(a) Inclut hématome cérébral, hémorragie cérébrale, hématome extra-dural, hémorragie intracrânienne, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie subarachnoïdienne, hématome sous-dural et hémorragie sous-durale.

(b) Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance ventriculaire.

(c) Exclut les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies du système nerveux central ; ces effets indésirables sont reportés dans le système classe-organe des affections gastro-intestinales et des affections du système nerveux respectivement.

(d) Inclut éruption cutanée liée au médicament, érythème, érythème polymorphe, érythrose, rash exfoliant, érythème généralisé, rash génital, rash cutané à la chaleur, milium, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculaire, exfoliation cutanée, irritation cutanée et urticaire vésiculeux.

(e) Inclut gonflement des oreilles, oedème conjonctival, oedème des yeux, gonflement des yeux, oedème des paupières, oedème de la face, gonflement des organes génitaux, oedème gravitationnel, oedème au site d'incision, oedème de la lèvre, oedème localisé, oedème maculaire, oedème génital, oedème de la bouche, oedème périphérique, oedème orbital, oedème pénien, oedème périorbital, oedème prenant le godet, oedème scrotal, gonflement de la peau, gonflement de la face et oedème de la langue

* Pour plus de précisions, cf ci-dessous : Description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Myélosuppression : Le traitement par Sprycel est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente chez les patients en phase avancée de LMC ou avec une LAL Ph+ qu'en phase chronique de LMC (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Hémorragie : Des événements hémorragiques liés au médicament, allant des pétéchies et épistaxis aux hémorragies gastro-intestinales de grade 3 ou 4 et hémorragies du système nerveux central (SNC) de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez les patients traités par Sprycel (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans l'étude de phase III chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, 1 patient (< 1 %) recevant Sprycel a présenté une hémorragie de grade 3 après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 36 mois de suivi, le taux cumulatif d'hémorragie de grade 3 a été de 1 % (2 patients) Dans les études cliniques menées chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, une hémorragie sévère du SNC est survenue chez < 1 % des patients. Huit cas ont été fatals dont 6 associés à une thrombocytopénie de grade CTC 4. Une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 ou 4 est survenue chez 4 % des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, et a généralement nécessité l'interruption du traitement et des transfusions. D'autres hémorragies de grade 3 ou 4 sont survenues chez 2 % des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib. La plupart de ces événements hémorragiques liés au traitement chez ces patients ont généralement été associés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4. De plus, des essais in vitro et in vivo suggèrent un effet réversible du traitement par Sprycel sur l'activation des plaquettes (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Rétention hydrique : Divers effets indésirables, tels qu'épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire et épanchement péricardique avec ou sans oedème superficiel, ont été décrits sous le terme de « rétention hydrique ». Dans l'étude de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, seuls des cas d'épanchement pleural de grade 1 et 2 ont été rapportés chez 26 patients (10 %) recevant Sprycel. Le temps médian avant la survenue était de 28 semaines (de 4 à 88 semaines). La durée médiane de l'épanchement pleural était de 50 jours (de 5 à 585 jours). Cette réaction était généralement réversible et se résout par un arrêt du traitement par Sprycel, en utilisant des diurétiques et d'autres mesures de soins appropriées (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi). Parmi les patients traités par dasatinib et présentant un épanchement pleural, 73 % ont eu un arrêt de traitement pour une durée médiane de 15 jours (de 6 à 56 jours). 31 % avaient une diminution de dose. De plus, en traitement concomitant, 46 % recevaient des diurétiques (durée médiane : 64 jours) et 27 % recevaient des corticostéroïdes (durée médiane :

29 jours). Un seul patient a subi une thoracocentèse thérapeutique. Avec des soins médicaux appropriés, 23 patients (88 % de ceux présentant un épanchement pleural) ont pu continuer le traitement par Sprycel et l'efficacité n'était pas affectée (92 % ont atteint une réponse cytogénétique complète). Les autres effets indésirables de rétention hydrique rapportés chez les patients prenant Sprycel ont été un oedème localisé superficiel (9 %) et un oedème généralisé (2 %). Des insuffisances cardiaques congestives/dysfonctionnements cardiaques, des épanchements péricardiques, des hypertensions pulmonaires et des oedèmes pulmonaires ont aussi été rapportés chez < 2 % des patients. Après un minimum de 36 mois de suivi, le taux cumulatif d'épanchement pleural (tous grades) a été de 19 %. Les taux cumulatifs d'oedème localisé superficiel et d'oedème généralisé ont été de 13 % et 3 % respectivement. Les taux cumulatifs d'insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque et d'oedème pulmonaire sont restés < 2 % et les taux cumulatifs d'épanchement péricardique et d'hypertension pulmonaire ont été < 3 % après un minimum de 36 mois de suivi. L'utilisation de Sprycel est associée à une rétention hydrique de grade 3 ou 4 chez 11 % des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib. Des épanchements pleuraux et péricardiques de grade 3 ou 4 ont été rapportés respectivement chez 7 % et 2 % des patients. Parmi les patients qui ont eu un épanchement pleural de grade 3 ou 4, 87 % d'entre eux ont présenté une amélioration de cet épanchement à des grades 0-2. Des ascites et des oedèmes généralisés de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez moins de 1 % des patients. 1 % des patients a eu un oedème pulmonaire de grade 3 ou 4. Les rétentions hydriques ont été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des courtes cures de stéroïdes.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : Des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit) ont été rapportés en association avec le traitement par dasatinib depuis la mise sur le marché. Dans ces cas, l'HTAP a été rapportée après initiation du traitement par dasatinib, y compris après plus de 1 an de traitement. Les patients ayant présenté une HTAP pendant le traitement par dasatinib prenaient souvent des traitements concomitants ou présentaient des comorbidités en plus de la pathologie cancéreuse sous-jacente. Une amélioration des paramètres clinique et hémodynamique a été observée après arrêt du traitement chez les patients traités par dasatinib présentant une HTAP.

Allongement de l'intervalle QT : Dans l'étude de phase III chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, un patient (< 1 %) parmi les patients traités par Sprycel a présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec, après un minimum de 12 mois de suivi (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Aucun autre patient n'a présenté un QTcF > 500 msec après un minimum de 36 mois de suivi. Dans cinq études de phase II chez des patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des ECG répétés à valeur initiale et pendant le traitement ont été obtenus à des moments préétablis et lus de façon centralisée pour 865 patients recevant Sprycel à 70 mg deux fois par jour. L'intervalle QT a été corrigé pour le rythme cardiaque selon la méthode de Fridericia. A tous les points suivant l'administration au jour 8, les modifications moyennes de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales étaient de 4 à 6 msec, les limites supérieures des intervalles de confiance à 95 % étant < 7 msec. Parmi les 2182 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib traités par Sprycel lors des études cliniques, un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté en tant qu'effet indésirable chez 15 d'entre eux (1 %). Vingt et un patients (1 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Effets indésirables cardiaques : Les patients présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie cardiaque doivent être étroitement surveillés quant aux signes ou symptômes indiquant un dysfonctionnement cardiaque et doivent être évalués et traités d'une manière appropriée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase chronique de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib (durée médiane de traitement : 23 mois), la fréquence de l'épanchement pleural et de l'insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque était plus basse chez les patients traités par Sprycel 100 mg une fois par jour que chez ceux traités par Sprycel 70 mg deux fois par jour (tableau 3a). La myélosuppression a aussi été rapportée moins fréquemment avec 100 mg une fois par jour (cf Anomalies des paramètres biologiques ci-dessous).

Avec un minimum de suivi de 60 mois, les données de tolérance cumulées à long terme sont disponibles pour la dose de 100 mg une fois par jour. Compte tenu de la possibilité de passer au schéma de dose à 100 mg une fois par jour pour les trois autres bras de l'étude, les résultats de tolérance de ces groupes de traitement sont similaires à celui du schéma de dose 100 mg une fois par jour. Parmi les patients traités à la dose initiale de 100 mg une fois par jour, les taux cumulatifs d'un grand nombre d'effets indésirables (tous grades) ont été identiques à 2 et à 5 ans y compris pour les insuffisances cardiaques congestives/dysfonctionnement cardiaque, épanchements péricardiques, oedèmes pulmonaires, hypertension pulmonaire, saignements gastro-intestinaux (cf tableau 3a pour les données d'effets indésirables) ou très similaires pour les

diarrhées (27 % vs 28 %), oedèmes généralisés (3 % vs 4 %). Les effets indésirables (tous grades) qui ont continué à survenir chez les patients traités au schéma de dose 100 mg une fois par jour à 2 et 5 ans, comprenaient : rétention hydrique générale (34 % vs 42%), épanchement pleural (18 % vs 24 %), et oedème superficiel (18 % vs 21 %). Parmi les patients traités à 100 mg une fois par jour, les taux d'épanchement pleural de grade 3 ou 4, à 2 et 5 ans ont été de 2 % vs 4 % respectivement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose chez les patients en phase avancée de LMC et les patients atteints de LAL Ph+ (durée médiane de traitement de 14 mois pour les phases accélérées de LMC, 3 mois pour les phases blastiques myéloïdes de LMC, 4 mois pour les phases blastiques lymphoïdes et 3 mois pour les LAL Ph+), une rétention hydrique (épanchement pleural et épanchement péricardique) a été rapportée moins fréquemment chez les patients traités avec Sprycel 140 mg une fois par jour que chez les patients traités avec 70 mg deux fois par jour (tableau 3b).

Tableau 3a : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase chronique de LMC (suivi minimum de 24 mois)

	100 mg 1 fois/jour		140 mg 1 fois/jour ^(a)	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients			
<i>Diarrhée</i>	27	2	30	4
<i>Rétention hydrique</i>	34	4	40	7
- OEdème superficiel	18	0	17	1
- Épanchement pleural	18	2	26	5
- OEdème généralisé	3	0	5	0
- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque ^(b)	0	0	4	1
- Épanchement péricardique	2	1	6	2
- OEdème pulmonaire	0	0	0	0
- Hypertension pulmonaire	0	0	1	0
<i>Hémorragie</i>	11	1	14	1
- Saignement gastro-intestinal	2	1	2	0

^(a) Dose initiale non recommandée de Sprycel dans le traitement de la LMC en phase chronique (cf Posologie et Mode d'administration).

^(b) Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et insuffisance ventriculaire.

Tableau 3b : Effets indésirables sélectionnés rapportés dans l'étude de phase III d'optimisation de dose : phase avancée de LMC et LAL Ph+

	140 mg 1 fois/jour		70 mg 2 fois/jour ^(a)	
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4
Terme préférentiel	Pourcentage (%) de patients			
<i>Diarrhée</i>	28	3	29	4
<i>Rétention hydrique</i>	33	7	43	11
- OEdème superficiel	15	< 1	19	1
- Épanchement pleural	20	6	34	7
- OEdème généralisé	2	0	3	1
- Insuffisance cardiaque congestive /dysfonctionnement cardiaque ^(b)	1	0	2	1
- Épanchement péricardique	2	1	6	2

- OEdème pulmonaire	1	1	3	1
- Ascites	0	0	1	0
- Hypertension pulmonaire	0	0	1	< 1
<i>Hémorragie</i>	23	8	27	7
- Saignement gastro-intestinal	8	6	12	6

(a) Dose initiale non recommandée de Sprycel dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL-Ph+ (cf Posologie et Mode d'administration).

(b) Inclut dysfonctionnement ventriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomyopathie congestive, dysfonctionnement diastolique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et insuffisance ventriculaire.

Anomalies des paramètres biologiques - Hématologie :

Dans l'étude de phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, les anomalies biologiques suivantes de grade 3 et 4 ont été rapportées chez des patients prenant Sprycel : neutropénie (21 %), thrombocytopénie (19 %) et anémie (10 %). Après un minimum de 36 mois de suivi, les taux cumulatifs de neutropénie, thrombocytopénie et anémie ont été de 24 %, 19 % et 12 % respectivement.

Chez les patients traités par Sprycel, atteints de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et qui ont présenté une myélosuppression de grade 3 ou 4, la résolution est généralement survenue suite à de brèves interruptions d'administration et/ou des réductions de dose ; le traitement a été arrêté définitivement chez 1,6 % des patients après un minimum de 12 mois de suivi. Après un minimum de 36 mois de suivi, le taux cumulatif d'arrêt définitif de traitement dû à des myélosuppressions de grade 3 ou 4 a été de 2,3 %.

Chez les patients atteints de LMC résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib, des cytopénies (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) ont été rapportés constamment. Cependant, la survenue des cytopénies s'est montrée clairement dépendante de la phase de la maladie. La fréquence des anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies biologiques hématologiques de grade CTC 3/4 dans les études cliniques chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur par imatinib				
Paramètres hématologiques	Phase chronique	Phase accélérée	Phase blastique myéloïde	Phase blastique lymphoïde et LAL Ph+
	Pourcentage de patients (%)			
Neutropénie	48	69	80	79
Thrombocytopénie	42	72	82	78
Anémie	19	55	75	46

Grades CTC : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/l$) ; thrombocytopénie (grade 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, grade 4 $< 25 \times 10^9/l$) ; anémie (hémoglobine grade 3 $\geq 65 - < 80 g/l$, grade 4 $< 65 g/l$).

Le taux cumulatif des cytopénies de grade 3 ou 4 parmi les patients traités à 100 mg une fois par jour était similaire à 2 et 5 ans, dont neutropénie (35 % vs 36 %), thrombocytopénie (23 % vs 24 %) et anémie (13 % vs 13 %). Chez les patients ayant présenté des myélosuppressions de grade 3 ou 4, le retour à la normale est généralement survenu après de brèves interruptions et/ou réductions de dose et après arrêt définitif du traitement dans 5 % des cas. La plupart des patients ont poursuivi le traitement sans récurrence d'autres signes de myélosuppression.

Anomalies des paramètres biologiques - Biochimie :

Dans l'étude de phase III de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, après un minimum de 12 mois de suivi, des cas d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 4 % des patients traités par Sprycel, et des augmentations des transaminases, de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 ont été rapportées chez ≤ 1 % des patients. Après un minimum de 36 mois de suivi, le taux cumulatif d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 a été de 7 %,

d'augmentation de créatinine et de bilirubine de grades 3 ou 4 a été de 1 %, d'augmentation des transaminases est resté < 1 %. Les anomalies portant sur ces paramètres biochimiques ne sont pas à l'origine d'arrêts de traitement par Sprycel.

Suivi à 2 ans :

- Des augmentations des transaminases ou de la bilirubine à un grade 3 ou 4 ont été rapportées chez < 1 % des patients atteints de LMC (résistants ou intolérants à l'imatinib) en phase chronique, mais cette fréquence a été supérieure chez les patients atteints de LMC en phase avancée et dans les LAL Ph+ atteignant 1 % à 7 % des patients. Cet événement a été habituellement traité par réduction de dose ou par interruption de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase chronique, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez <= 1 % des patients avec une incidence faible, similaire dans les quatre groupes de traitement. Dans l'étude de phase III d'optimisation de dose dans le traitement de la LMC en phase avancée et de la LAL Ph+, des élévations de transaminases ou de bilirubine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez 1 à 4 % des patients dans tous les groupes de traitement.
- Environ 5 % des patients traités par Sprycel qui avaient une calcémie normale ont présenté une hypocalcémie transitoire de grade 3 ou 4 durant l'étude. En général, la survenue d'une hypocalcémie n'était pas associée à des symptômes cliniques. Les patients ayant développé une hypocalcémie de grade 3 ou 4 ont vu leur taux revenir à la normale après supplémentation orale en calcium. Des hypocalcémies, hypokaliémies et hypophosphatémies de grade 3 et 4 ont été rapportées dans toutes les phases de LMC mais ont été rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients en phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde de LMC et LAL Ph+. Des élévations de la créatinine de grade 3 ou 4 ont été rapportées chez moins de 1 % des patients en phase chronique de LMC et cette fréquence était augmentée de 1 % à 4 % chez les patients en phase avancée de LMC.

Autre population spéciale :

Bien que le profil de tolérance de Sprycel dans la population âgée soit similaire à celui dans la population plus jeune, les patients âgés de 65 ans et plus sont plus sujets aux épisodes de rétention hydrique et de dyspnée et doivent être étroitement surveillés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Annexe VIII

Section « Effets indésirables » du RCP du Tasigna® (Mise à jour : 18 Avril 2013)

Résumé du profil de tolérance :

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna de 717 patients au total lors d'une étude clinique randomisée de phase III chez des patients atteints d'une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique traités à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour (n = 279) et d'une étude en ouvert, multicentrique de phase II chez des patients atteints de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib en phase chronique (n = 321) et en phase accélérée (n = 137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

Chez des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique :

La durée médiane d'exposition était de 36,4 mois (intervalle : 0,1-46,7 mois).

Les effets indésirables extrahématologiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient une éruption, un prurit, des céphalées, des nausées, une fatigue et des myalgies. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables observés moins fréquemment ($< 10\%$ et $\geq 5\%$) étaient douleurs abdominales supérieures, alopecie, constipation, diarrhée, asthénie, sécheresse cutanée, spasmes musculaires, arthralgies, vomissements, douleurs abdominales, oedème périphérique, dyspepsie et douleurs aux extrémités, ces effets étaient de sévérité légère à modérée, gérables et n'ont généralement pas nécessité une réduction de la dose. 10 % des patients ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (18 %), une neutropénie (15 %) et une anémie (7 %). Que la relation de causalité ait été établie ou non, des épanchements pleuraux et péricardiques ont été rapportés chez respectivement 1 % et $< 1\%$ des patients traités par Tasigna 300 mg deux fois par jour. Que la relation de causalité ait été établie ou non, des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 2,5 % de ces patients.

La variation moyenne de l'intervalle QTcF à l'état d'équilibre a été de 6 msec. Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF absolu > 500 msec pendant le traitement à l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à l'état initial de plus de 60 msec a été observée chez $< 1\%$ des patients pendant le traitement à l'étude. Aucune mort subite et aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou maintenues) n'a été observé. Aucune réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par rapport à l'état initial n'a été observée à aucun moment au cours du traitement. Aucun patient n'a présenté une fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 45\%$ au cours du traitement ni de réduction en valeur absolue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 15 %.

Chez des patients atteints d'une LMC en phase chronique et en phase accélérée en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib (Tasigna 200 mg) :

Les données décrites ci-dessous sont le reflet d'une exposition à Tasigna chez 458 patients au cours d'une étude clinique de phase II, en ouvert, multicentrique, chez des patient résistants ou intolérants à l'imatinib atteints de LMC en phase chronique (n = 321) et phase accélérée (n = 137) traités à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour.

Les effets indésirables extrahématologiques les plus fréquents ($\geq 10\%$) et associés au médicament étaient une éruption, un prurit, des nausées, une fatigue, des céphalées, des vomissements, des myalgies, une constipation et des diarrhées. La plupart de ces effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. On a observé moins fréquemment ($< 10\%$ et $\geq 5\%$) des effets indésirables de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2), tels que l'alopecie, spasmes musculaires, diminution de l'appétit, arthralgies, douleurs musculaires, douleurs osseuses, oedème périphérique, asthénie, douleurs abdominales supérieures, sécheresse cutanée, érythème et douleurs aux extrémités. Au total, 16 % des patients en phase chronique et 10 % des patients en phase accélérée ont arrêté leur traitement en raison de ces effets indésirables.

Les toxicités hématologiques induites par le traitement consistent en une myélosuppression : une thrombopénie (31 %), une neutropénie (17 %) et une anémie (14 %). Des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des complications d'une rétention hydrique, ont été rapportées chez $< 1\%$ des patients traités par Tasigna. Une insuffisance cardiaque a été observée chez $< 1\%$ des patients. Des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées respectivement chez 1 % et $< 1\%$ des patients.

Un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec a été observé chez $< 1\%$ des patients. Aucun épisode de torsades de pointes (transitoires ou persistantes) n'a été observé.

Effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques de Tasigna :

Les effets indésirables extrahématologiques (à l'exception des anomalies biologiques) rapportés chez au moins 5 % des patients lors d'études cliniques menées avec Tasigna sont décrits dans le tableau 2. Ces effets sont classés par ordre de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables non hématologiques ($\geq 5\%$ de tous les patients)			
LMC-PC nouvellement diagnostiquée : 300 mg 2 fois/jour (n = 279), Analyse à 36 mois			
Classification par systèmes d'organes/ Effets indésirables	Fréquence	Tous grades %	Grades 3-4 %
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			
Diminution de l'appétit* (Tasigna 200 mg)	Fréquent	4	0
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalées	Très fréquent	15	1
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
Nausée	Très fréquent	14	< 1
Constipation	Fréquent	10	0
Diarrhée	Fréquent	9	< 1
Vomissements	Fréquent	6	0
Douleurs abdominales supérieures	Fréquent	10	1
Douleurs abdominales	Fréquent	6	0
Dyspepsie	Fréquent	5	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Éruption	Très fréquent	33	< 1
Prurit	Très fréquent	18	< 1
Alopécie	Fréquent	10	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	9	0
Érythème (Tasigna 200 mg)	Fréquent	2	0
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>			
Myalgies	Très fréquent	10	< 1
Arthralgies	Fréquent	7	< 1
Spasmes musculaires	Fréquent	9	0
Douleurs aux extrémités	Fréquent	5	< 1
Douleurs osseuses (Tasigna 200 mg)	Fréquent	4	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			
Fatigue	Très fréquent	11	0
Asthénie	Fréquent	9	< 1
Oedème périphérique	Fréquent	5	< 1 (Tasigna 150 mg) 0 (Tasigna 200 mg)

* Inclut également le terme anorexie.

LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance et d'intolérance à l'imatinib : 400 mg 2 fois/jour (n = 458) Analyse à 24 mois					
Classification par systèmes d'organes/ Effets indésirables	Fréquence	Tous grades %	Grades 3-4 %	CML-CP Grades 3-4 %	CML-AP Grades 3-4 %
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					
Diminution de l'appétit*	Fréquent	8	< 1	< 1	0
<i>Affections du système nerveux</i>					
Céphalées	Très fréquent	15	1	2	< 1
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Nausées	Très fréquent	20	< 1	< 1	< 1
Constipation	Très fréquent	12	< 1	< 1	0
Diarrhée	Très fréquent	11	2	2	< 1
Vomissements	Très fréquent	10	< 1	< 1	0
Douleurs abdominales supérieures	Fréquent	5	< 1	< 1	0
Douleurs abdominales	Fréquent	6	< 1	< 1	< 1
Dyspepsie	Fréquent	3	0	0	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
Éruption	Très fréquent	28	1	2	0
Prurit	Très fréquent	24	< 1	< 1	0
Alopécie	Fréquent	9	0	0	0
Sécheresse cutanée	Fréquent	5	0	0	0
Érythème	Fréquent	5	< 1	< 1	0
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>					
Myalgies	Très fréquent	10	< 1	< 1	< 1
Arthralgies	Fréquent	7	< 1	1	0
Spasmes musculaires	Fréquent	8	< 1	< 1	0
Douleurs osseuses	Fréquent	6	< 1	< 1	0
Douleurs des extrémités	Fréquent	5	< 1	< 1	< 1
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					
Fatigue	Très fréquent	17	1	1	< 1
Asthénie	Fréquent	6	< 1	0	< 1
OEdème périphérique	Fréquent	6	0	0	0

* Inclut également le terme anorexie.

Lors des études cliniques menées avec Tasigna, les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence inférieure à 5 %. Pour les anomalies biologiques, les effets très fréquents ($\geq 1/10$) non inclus dans le tableau 2 ont également été rapportés. Ces effets indésirables sont présentés sur la base de leur pertinence clinique et sont classés par ordre décroissant de sévérité au sein de chaque catégorie.

Tasigna 150 mg :

Infections et infestations :

- Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures.
- Fréquence indéterminée : infection à Herpes simplex, candidose orale, abcès sous-cutané, abcès anal, *Tinea pedis* (dermatomycose du pied).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Fréquent : papillome cutané.
- Fréquence indéterminée : papillome buccal, paraprotéinémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : lymphopénie.
- Peu fréquent : pancytopenie.
- Fréquence indéterminée : neutropénie fébrile, éosinophilie.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : hypersensibilité.

Affections endocriniennes :

- Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).
- Fréquent : diabète, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit.
- Peu fréquent : hyperkaliémie, hypocalcémie, hypokaliémie, goutte.
- Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie, dyslipidémie, altération de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : insomnie, anxiété.
- Fréquence indéterminée : humeur dépressive, amnésie, dysphorie.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : vertiges, hypoesthésie, neuropathie périphérique.
- Peu fréquent : paresthésies.
- Fréquence indéterminée : syncope, migraine, tremblements, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos, hyperesthésie.

Affections oculaires :

- Fréquent : prurit oculaire, conjonctivite, oeil sec (incluant xérophtalmie).
- Peu fréquent : oedème palpébral, photopsie, hémorragie conjonctivale, hyperémie.
- Fréquence indéterminée : oedème périorbitaire, blépharite, douleurs oculaires, chorioretinopathie, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Fréquent : vertiges.

Affections cardiaques* :

- Fréquent : arythmie (incluant tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie sinusale), allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, palpitations.
- Peu fréquent : angine de poitrine, cyanose.
- Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque, diminution de la fraction d'éjection, épanchement péricardique, péricardites, trouble diastolique, bloc de branche gauche.

* Rapporté dans l'étude de phase III dans les bras à 300 mg deux fois par jour et/ou 400 mg deux fois par jour.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.
- Peu fréquent : artériopathie oblitérante périphérique.
- Fréquence indéterminée : hématome, artériosclérose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée, toux.
- Fréquence indéterminée : épanchement pleural, dyspnée d'effort, pleurésie, épistaxis, douleurs oropharyngées.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : distension abdominale, inconfort abdominal, dysgueusie, flatulence.
- Peu fréquent : pancréatite, sensibilité dentaire.
- Fréquence indéterminée : ulcère oesophagien, ulcère gastrique, douleurs oesophagiennes, stomatite, sécheresse buccale, gastrite, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.

Affections hépatobiliaires :

- Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).
- Fréquent : fonction hépatique anormale.
- Peu fréquent : ictère.
- Fréquence indéterminée : hépatite toxique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sueurs nocturnes.
- Peu fréquent : éruption médicamenteuse, douleurs cutanées.
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, eczéma, urticaire, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, oedème facial, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, hyperkératose, psoriasis.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : douleurs osseuses, douleurs dorsales.
- Peu fréquent : douleurs musculosquelettiques, douleurs costales, faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquence indéterminée : dysurie, pollakiurie, chromaturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : dysfonction érectile.
- Fréquence indéterminée : gynécomastie, induration mammaire, ménorragie, oedème mamelonnaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : pyrexie, douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), gêne thoracique.
- Peu fréquent : douleurs, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid), malaise.
- Fréquence indéterminée : oedème facial, oedème localisé.

Investigations :

- Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase.
- Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux plaquettaire, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (gamma GT), gain de poids.
- Peu fréquent : diminution du taux de neutrophiles, diminution du taux de globulines, augmentation de l'insulinémie.
- Fréquence indéterminée : augmentation des lipoprotéines (incluant celles de très faible densité VLDL et de haute densité HDL), augmentation des taux sanguins de la parathormone, augmentation de la kaliémie, diminution du taux des leucocytes, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, perte de poids.

Tasigna 200 mg :

Infections et infestations :

- Fréquent : folliculite, infection des voies respiratoires supérieures.
- Peu fréquent : pneumonie, infection des voies urinaires, gastroentérite, bronchites, infection du virus de l'herpès, candidoses (incluant candidoses orales).
- Fréquence indéterminée : septicémie, abcès sous-cutané, abcès anal, furoncle, *Tinea pedis* (dermatomycose du pied).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

- Fréquent : papillome cutané.
- Fréquence indéterminée : papillome oral, paraprotéinémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : neutropénie fébrile, pancytopenie, lymphopénie.
- Peu fréquent : thrombocytémie, leucocytose, éosinophilie.

Affections du système immunitaire :

- Fréquence indéterminée : hypersensibilité.
- Affections endocriniennes :
- Peu fréquent : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.
 - Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdie secondaire, thyroïdite.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
- Très fréquent : hypophosphatémie (incluant diminution de la phosphorémie).
 - Fréquent : déséquilibre des électrolytes (incluant hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperphosphatémie) diabète, hyperglycémie, hyper-cholestérolémie, hyperlipidémie.
 - Peu fréquent : déshydratation, augmentation de l'appétit, goutte.
 - Fréquence indéterminée : hyperuricémie, hypoglycémie, dyslipidémie.
- Affections psychiatriques :
- Fréquent : dépression, insomnie, anxiété.
 - Fréquence indéterminée : désorientation, confusion mentale, amnésie, dysphorie.
- Affections du système nerveux :
- Fréquent : neuropathie périphérique, vertiges, hypoesthésie, paresthésies.
 - Peu fréquent : hémorragie intracrânienne, migraine, perte de conscience (incluant syncope), tremblements, troubles de l'attention, hyperesthésie.
 - Fréquence indéterminée : oedème cérébral, névrite optique, léthargie, dysesthésie, syndrome des jambes sans repos.
- Affections oculaires :
- Fréquent : hémorragie oculaire, oedème périorbitaire, prurit oculaire, conjonctivite, sécheresse oculaire (incluant xérophtalmie).
 - Peu fréquent : altération visuelle, vision trouble, hémorragie conjonctivale, diminution de l'acuité visuelle, oedème palpébral, photopsie, hyperémie (sclérale, conjonctivale, oculaire), irritation oculaire.
 - Fréquence indéterminée : oedème papillaire, chorioretinopathie, diplopie, photophobie, oedème oculaire, blépharite, douleurs oculaires, hémorragie conjonctivale, conjonctivite allergique, maladie de la surface oculaire.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
- Fréquent : vertiges.
 - Fréquence indéterminée : troubles de l'audition, douleurs auriculaires, acouphènes.
- Affections cardiaques :
- Fréquent : angor, arythmies (incluant bloc auriculoventriculaire, flutter, extrasystoles, tachycardie, fibrillations auriculaires, bradycardie), palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'ECG.
 - Peu fréquent : insuffisance cardiaque, épanchement péricardique, maladie coronarienne, souffle cardiaque, cyanose.
 - Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde, dysfonction ventriculaire, péricardite, diminution de la fraction d'éjection.
- Affections vasculaires :
- Fréquent : hypertension, bouffées vasomotrices.
 - Peu fréquent : crise hypertensive, artériopathie oblitérante périphérique, hématomes.
 - Fréquence indéterminée : choc hémorragique, hypotension, thrombose, artériosclérose.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Fréquent : dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, toux, dysphonie.
 - Peu fréquent : oedème pulmonaire, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle, douleur pleurale, pleurésie, douleur pharyngolaryngée, irritation de la gorge.
 - Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire, sifflement respiratoire, douleurs oropharyngées.
- Affections gastro-intestinales :
- Fréquent : pancréatite, inconfort abdominal, distension abdominale, dysgueusie, flatulence.
 - Peu fréquent : hémorragie gastro-intestinale, méléna, ulcérations buccales, reflux gastro-oesophagien, stomatite, douleurs oesophagiennes, sécheresse buccale, sensibilité dentaire.
 - Fréquence indéterminée : perforation d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie rétropéritonéale, hématomène, ulcère gastrique, oesophagite ulcérate, occlusion intestinale basse, gastrite, entérocolite, hémorroïdes, hernie hiatale, hémorragie rectale, gingivite.
- Affections hépatobiliaires :
- Très fréquent : hyperbilirubinémie (incluant augmentation de la bilirubinémie).
 - Fréquent : fonction hépatique anormale.

- Peu fréquent : hépatotoxicité, hépatite toxique, ictère.
- Fréquence indéterminée : cholestase, hépatomégalie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : sueurs nocturnes, eczéma, urticaire, érythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sécheresse cutanée.
- Peu fréquent : dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse, douleurs cutanées, ecchymoses, oedème de la face.
- Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, érythème noueux, ulcérations cutanées, érythrodysesthésie palmoplantaire, pétéchie, photosensibilité, éruption bulleuse, kystes épidermoïdes, hyperplasie sébacée, atrophie cutanée, décoloration cutanée, desquamation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypertrophie cutanée, hyperkératose, psoriasis.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : douleur musculosquelettique au niveau du thorax, douleurs musculosquelettiques, douleurs dorsales, douleurs costales, douleurs cervicales.
- Peu fréquent : raideur musculosquelettique, douleur, faiblesse musculaire, oedème articulaire.
- Fréquence indéterminée : arthrite.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Fréquent : pollakiurie.
- Peu fréquent : dysurie, urgences mictionnelles, nycturie.
- Fréquence indéterminée : insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire, chromaturie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Peu fréquent : douleurs mammaires, gynécomastie, dysfonction érectile.
- Fréquence indéterminée : induration mammaire, ménorragie, oedème mamelonnaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Fréquent : douleur thoracique (incluant douleur thoracique non cardiaque), douleurs, pyrexie, gêne thoracique, malaise.
- Peu fréquent : oedème de la face, oedème gravitationnel, syndrome grippal, frissons, sensations de modifications de la température corporelle (sensations de chaleur, sensations de froid).
- Fréquence indéterminée : oedème localisé.

Investigations :

- Très fréquent : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de lipase.
- Fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux plaquettaire, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux de créatinine phosphokinase, perte de poids, gain de poids.
- Peu fréquent : diminution du taux de neutrophiles, augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, diminution de la glycémie, augmentation de l'urémie, diminution du taux de globulines.
- Fréquence indéterminée : augmentation de la troponine, augmentation de la bilirubinémie non conjuguée, augmentation de l'insulinémie, diminution de l'insulinémie, diminution du taux du peptide C de l'insuline, diminution des lipoprotéines (incluant celles de très faible densité VLDL et de haute densité HDL), augmentation du taux sanguin de la parathormone, augmentation de la kaliémie, diminution du taux des leucocytes.

Tasigna 150 mg et 200 mg :

Les anomalies biologiques cliniquement pertinentes ou sévères sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Anomalies biologiques de grades 3-4			
	LMC-PC nouvellement diagnostiquée : 300 mg 2 fois/jour	LMC-PC et LMC-PA en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib : 400 mg 2 fois/jour	
	n = 279 (%)	LMC-PC n = 321 (%)	LMC-PA n = 137 (%)
<i>Paramètres hématologiques</i>			
Neutropénie	12	31	42
Thrombopénie	10	30	42
Anémie	4	11	27

<i>Paramètres biochimiques :</i>			
Élévation de la créatininémie	0	1	< 1
Élévation des taux de lipase	8	18	18
Élévation des taux de SGOT (ASAT)	1	3	2
Élévation des taux de SGPT (ALAT)	4	4	4
Hypophosphatémie	6	17	15
Élévation de la bilirubinémie (totale)	4	7	9

Mort subite :

Des cas peu fréquents (0,1 à 1 %) de mort subite ont été rapportés au cours d'essais cliniques menés avec Tasigna et dans le cadre de programme d'usage compassionnel chez des patients atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée résistants ou intolérants à l'imatinib ayant des antécédents de pathologie cardiaque ou des facteurs de risque cardiaques significatifs associés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Suivi post-commercialisation :

Les effets indésirables suivants proviennent de rapports spontanés, de cas décrits dans la littérature, de programmes d'accès étendu, et d'études cliniques autres que les études globales ayant servi à l'enregistrement. Ces effets étant rapportés à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au nilotinib.

Fréquence rare : Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez des patients traités par Tasigna.

Annexe IX

Synthèse des effets indésirables notifiés sous Imatinib en France

Depuis sa commercialisation jusqu'au 31 Décembre 2012

Les effets indésirables inattendus sont signalés en orange

SOC	Nature de l'effet indésirable (EI)	Nombre total d'EI	Nombre d'EI graves	Délai de survenue de l'EI (jours)			
				Moyen	Médian	Mini	Maxi
Affections hématologiques	Leuco-neutropénie	20	8	93	42	1	403
	Anémie	14	5	230	52	2	809
	Thrombopénie	21	15	157	51	1	772
	Pancytopénie	14	14	136	64	14	481
Sous-total	EI hématologiques	69	42				
Manifestations hémorragiques	Epistaxis	2	0	270	270	270	270
	Hématurie	1	0	30	30	30	30
	Hémorragie cérébrale	5	5	1405	721	162	4015
	Hémorragie digestive	5	4	219	180	30	610
	Hémorragie génitale	1	1	85	85	85	85
	Hémorragie oculaire	6	3	1093	1055	35	1735
	Hématome de la face	1	1	28	28	28	28
Sous-total	EI hémorragiques	21	14				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	1	0	581	581	581	581
	Hypertrichose	1	0	1715	1715	1715	1715
	Panniculite	1	0	330	330	330	330
	Cellulite	1	1	21	21	21	21
	Chéilite	2	0	640	640	640	640
	Dépigmentation cutanée	3	0	1405	1405	1095	1715
	Eruption cutanée non spécifiée	16	2	101	47	1	330
	Eruption bulleuse	5	2	618	350	37	1735
	Eruption eczématiforme	7	1	486	72	59	2460
	Eruption érythémateuse	14	3	111	39	19	573
	Eruption maculo-papuleuse	7	3	40	16	10	75
	Eruption morbilliforme	2	0	88	88	11	165
	Eruption psoriasiforme	4	1	343	232	68	730
	Eruption urticarienne	6	2	53	27	1	173
	Eruption vésiculeuse	2	2	15	15	12	18
	Erythème noueux	1	1	197	197	197	197
	Erythème palmaire	1	0	225	225	225	225
	Erythème polymorphe	1	0	87	87	87	87
	Erythrodermie	3	2	94	31	16	235
	Erythromélgie	1	0	455	455	455	455
	Kératose	1	0	60	60	60	60
	Xérose	2	0	245	245	90	400
	Photosensibilité	3	2	185	185	6	365
Porphyrie	1	0	1095	1095	1095	1095	
Prurit	3	0	9	9	3	16	
Pétéchies	1	0	270	270	270	270	
Purpura vasculaire	1	1	14	14	14	14	

	DRESS syndrome (avéré ou suspecté)	4	4	18	13	6	40
	Atteinte lichénoïde	7	1	156	124	1	485
	Ulcération cutanéomuqueuse	6	1	852	403	48	2555
Sous-total	El cutanés	108	29				
Affections immunitaires	Œdème de Quincke	1	1	77	77	77	77
Sous-total	El immunitaires	1	1				
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque	1	1	9	9	9	9
	Arythmie (TR auriculaire)	4	4	82	73	42	138
	Arythmie (TR ventriculaire)	1	1	137	137	137	137
	Tachycardie	1	0	850	850	850	850
	Angor	1	1	1520	1520	1520	1520
	Douleur thoracique	1	0	30	30	30	30
	Infarctus du myocarde	3	3	1835	2555	30	2920
	Insuffisance cardiaque	8	8	849	317	18	2465
	Décompensation cardiaque	4	4	40	36	29	60
	Epanchement péricardique	2	2	951	951	915	988
	Péricardite	6	6	613	530	34	1250
Sous-total	El cardiaques	32	30				
Affections respiratoires et thoraciques	Toux	4	2	33	42	2	54
	Dyspnée	2	1	635	635	635	635
	Epanchement pleural	6	6	700	429	19	2190
	Hypertension artérielle pulmonaire	2	2	2136	2136	988	3285
	Œdème pulmonaire	1	1	17	17	17	17
	Pleurésie	1	1	180	180	180	180
	Pneumopathie	3	3	281	72	42	730
	Pneumopathie interstitielle	8	8	913	742	56	2166
	Pneumonie à éosinophiles	1	1	2190	2190	2190	2190
	Crise d'asthme	1	1	365	365	365	365
	Hoquet	1	1	NR	NR	NR	NR
Sous-total	El respiratoires	30	27				
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	1	0	NR	NR	NR	NR
	AVC ischémique	2	2	168	168	42	294
	Ischémie périphérique	4	4	1307	1444	28	2310
	Maladie de type Raynaud	2	1	8	8	8	8
	Thrombose veineuse	1	1	164	164	164	164
Sous-total	El vasculaires	10	8				
Affections gastro-intestinales	Aphte	1	0	NR	NR	NR	NR
	Ascite	4	4	813	250	45	2705
	Dyspepsie	2	0	584	584	425	744
	Douleur abdominale	2	0	123	123	123	123
	Diarrhée	11	2	373	201	1	1400
	Nausées	5	0	37	37	37	37
	Vomissement	4	2	40	30	2	100
	Mucite	1	1	10	10	10	10
	Gastrite	1	0	292	292	292	292
	Diverticulite	1	0	60	60	60	69
Rectocolite	1	1	730	730	730	730	
	Inflammation anale	1	1	NR	NR	NR	NR
Sous-total	El gastro-intestinaux	34	11				

Affections hépatobiliaires	GammaGT augmentées	1	0	180	180	180	180
	Cytolyse hépatique	8	7	155	165	9	365
	Cholestase hépatique	4	1	220	93	4	689
	Ictère	1	1	254	254	254	254
	Atteinte hépatique mixte	4	0	38	30	6	79
	Hépatite cytolitique	14	14	184	155	90	365
	Hépatite mixte	2	2	128	128	16	240
	Hépatite fulminante	1	1	256	256	256	256
	Insuffisance hépatique	2	2	603	603	178	1029
	Lithiase vésiculaire	1	1	2710	2710	2710	2710
Pancréatite aiguë	2	2	592	592	592	592	
Sous-total	EI hépatobiliaires	40	31				
Affections du rein et des voies urinaires	Amylose rénale	1	1	NR	NR	NR	NR
	Colique néphrétique	1	1	365	365	365	365
	Insuffisance rénale	9	7	355	125	30	1598
	Nécrose tubulaire aiguë	1	1	60	60	60	60
Sous-total	EI rénaux	12	10				
Affections endocriniennes	Nodule thyroïdien	2	1	2157	2157	1275	3040
	Syndrome de Cushing	1	1	1765	1765	1765	1765
Sous-total	EI endocriniens	3	2				
Troubles métaboliques	Anorexie	1	1	1400	1400	1400	1400
	Hypoglycémie	1	1	NR	NR	NR	NR
	Hyperuricémie	1	1	125	125	125	125
	Goutte	1	0	NR	NR	NR	NR
	Hypophosphatémie	1	0	90	90	90	90
Sous-total	EI métaboliques	5	3				
Affections du système nerveux	Angiopathie amyloïde cérébrale	1	1	1173	1173	1173	1173
	Céphalées	6	1	190	31	2	697
	Convulsions	1	1	570	570	570	570
	Encéphalopathie	1	1	269	269	269	269
	Neuropathie périphérique	7	5	1121	586	18	3285
	Paresthésie	2	0	180	180	180	180
	Sclérose latérale amyotrophique	1	1	510	510	510	510
	Syndrome myasthénique	2	2	1460	1460	1095	1825
Sensation d'ébriété	2	1	NR	NR	NR	NR	
Sous-total	EI neurologiques	23	13				
Affections psychiatriques	Confusion	1	0	34	34	34	34
	Perte de mémoire	2	0	55	55	2	109
	Somnolence	1	0	NR	NR	NR	NR
	Etat anxieux	2	0	551	551	551	551
	Insomnie	3	0	944	944	63	1825
	Diminution de la libido	1	0	NR	NR	NR	NR
	Dépression	7	4	683	201	30	2173
	Suicide	2	2	729	729	395	1063
	Tentative de suicide	5	5	869	622	60	2173
	Trouble délirant	2	2	881	881	551	1211
Sous-total	EI psychiatriques	26	13				
Affections musculo-squelettiques	Arthralgie	9	3	8	10	1	16
	Arthronécrose	1	1	2375	2375	2375	2375
	Myalgie	19	2	138	66	1	635
	Crampe musculaire	23	2	305	162	35	1765

	Trismus	1	0	NR	NR	NR	NR
	Douleurs osseuses	2	0	432	432	432	432
	Ostéonécrose	2	2	955	955	955	955
	Ostéoporose	1	0	NR	NR	NR	NR
	Sclérodermie	1	1	730	730	730	730
	Tendinite	1	0	635	635	635	635
Sous-total	El musculo-squelettiques	60	11				
Affections oculaires	Conjonctivite	1	0	14	14	14	14
	Hémianopsie	1	1	150	150	150	150
	Vision perturbée	2	1	554	554	554	554
Sous-total	El oculaires	4	2				
Affections de l'oreille	Acouphènes	1	0	283	283	283	283
	Vertige	3	0	206	46	2	570
Sous-total	Atteintes de l'oreille	4	0				
Affections des organes génitaux	Galactorrhée	1	0	670	670	670	670
	Tératospermie	1	0	837	837	837	837
Sous-total	Atteintes génitales et du sein	2	0				
Infections et infestations	Choc septique	1	1	1337	1337	1337	1337
	Furonculose	1	0	15	15	15	15
	Gastro-entérite	1	0	39	39	39	39
	Hépatite B aiguë	1	1	180	180	180	180
	Pneumocystose	1	1	NR	NR	NR	NR
	Zona	3	2	935	461	4	2340
Sous-total	Infections	8	5				
Investigations	Concentration de médicament immunosuppresseur augmentée	2	1	8	8	3	14
	CPK augmentée	1	0	425	425	425	425
	LDH augmentée	1	0	425	425	425	425
	Perte de poids	1	0	NR	NR	NR	NR
	Poids augmenté	30	2	116	78	8	515
Sous-total	Investigations	35	3				
Troubles généraux	Fièvre	1	1	7	7	7	7
	Asthénie	1	0	662	662	662	662
	Œdème localisé	51	8	158	90	1	1095
	Œdème généralisé	14	4	143	61	7	425
	Anasarque	2	2	30	30	30	30
Sous-total	El généraux	69	15				
Atteintes tumorales	Adénocarcinome	2	2	485	485	485	485
	Carcinome indifférencié	1	1	335	335	335	335
	Angiosarcome	1	1	1860	1860	1860	1860
	Cancer de la cavité buccale	2	2	1804	1804	934	2675
	Cancer de l'œsophage	1	1	263	263	263	263
	Cancer de l'estomac	1	1	760	760	760	760
	Cancer du colon	5	5	1404	1460	552	2555
	Cancer du foie	1	1	2920	2920	2920	2920
	Cancer du pancréas	3	3	1874	2336	395	2890
	Cancer de la peau	7	7	938	940	395	1490
	Cancer du poumon	6	6	777	700	240	1550
	Cancer de la prostate	15	15	1117	1186	242	2495
	Cancer du sein	4	4	1659	1296	1095	2950

	Cancer vulvaire	1	1	1700	1700	1700	1700
	Cancer de l'ovaire	1	1	852	852	852	852
	Cancer du col de l'utérus	1	1	1125	1125	1125	1125
	Cancer de la thyroïde	1	1	1310	1310	1310	1310
	Cancer du rein	2	2	860	860	699	1022
	Cancer de la vessie	3	3	1479	1324	670	2444
	Leucémie myéloïde aiguë	2	2	1446	1446	1095	1798
	Lymphome non hodgkinien	2	2	1366	1366	670	2063
	Maladie de Hodgkin	1	1	1885	1885	1885	1885
	Pseudo Mycosis fungoïde	1	1	215	215	215	215
	Adénomyome	1	1	1030	1030	1030	1030
	Kyste ovarien	1	1	NR	NR	NR	NR
	Papillome du larynx	1	1	1825	1825	1825	1825
	Pseudomyxome péritonéal	1	1	852	852	852	852
Sous-total	Atteintes tumorales	68	68				
Affections gravidiques et périnatales	Avortement spontané	1	1	285	285	285	285
	Mort fœtale in utero	1	1	155	155	155	155
	Fibrinogène diminué	1	1	81	81	81	81
	Hydronéphrose	1	1	NR	NR	NR	NR
	Transaminases augmentées	1	1	81	81	81	81
Sous-total	El gravidiques et périnataux	5	5				
Total général	El notifiés sous Imatinib	669	343				

Annexe X

Evaluation de la sévérité de la toxicité hématologique (Score OMS)

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dL)	≥ 11,0	9,5 – 10,9	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocytes (G/L)	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Neutrophiles (G/L)	≥ 2,0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 1,0	< 0,5
Plaquettes (G/L)	≥ 100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	< 25

Annexe XI

Synthèse des effets indésirables notifiés sous Dasatinib en France

Depuis sa commercialisation jusqu'au 31 Décembre 2012

Les effets indésirables inattendus sont signalés en orange

SOC	Nature de l'effet indésirable (EI)	Nombre total d'EI	Nombre d'EI graves	Délai de survenue de l'EI (jours)			
				Moyen	Médian	Mini	Maxi
Affections hématologiques	Pancytopénie	1	1	180	180	180	180
Sous-total	EI hématologiques	1	1				
Manifestations hémorragiques	Hémorragie cérébrale	2	2	53	53	22	84
Sous-total	EI hémorragiques	2	2				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée non spécifiée	5	2	53	37	1	123
	Eruption acnéiforme	1	0	180	180	180	180
	Eruption érythémateuse	1	1	99	99	99	99
	Eruption maculeuse	1	0	1	1	1	1
	Eruption psoriasiforme	1	1	70	70	70	70
	Erythrose	1	0	NR	NR	NR	NR
	Panniculite	2	2	37	37	15	60
Sous-total	EI cutanés	12	6				
Affections cardiaques	Arythmie	1	1	880	880	880	880
	Arythmie (TR auriculaire)	2	2	9	9	8	10
	Arythmie (TR ventriculaire)	2	2	24	24	19	30
	Infarctus du myocarde	2	2	905	905	900	910
	Cardiomyopathie	1	1	30	30	30	30
	Insuffisance cardiaque	6	6	616	380	8	1825
	Décompensation cardiaque	1	1	1365	1365	1365	1365
	Epanchement péricardique	4	4	496	305	7	1365
Sous-total	EI cardiaques	19	19				
Affections respiratoires et thoraciques	Toux	2	1	60	60	1	120
	Douleur thoracique	1	0	20	20	20	20
	Epanchement pleural	35	30	619	464	10	3285
	Hypertension artérielle pulmonaire	20	20	963	1095	29	2065
	Pneumopathie interstitielle	3	3	335	270	5	730
Sous-total	EI respiratoires	61	54				
Affections vasculaires	Accident ischémique transitoire	2	2	135	135	30	240
	Artériopathie oblitérante périphérique	1	1	60	60	60	60
	Ischémie périphérique	1	1	1095	1095	1095	1095
	Ischémie de la moelle épinière	1	1	422	422	422	422
	Thrombose veineuse	2	2	971	971	118	1825
	Maladie veino-occlusive	1	1	970	970	970	970
	Microangiopathie thrombotique	1	1	210	210	210	210
Sous-total	EI vasculaires	9	9				
Affections gastro-intestinales	Ascite	2	2	80	80	10	150
	Diarrhée	3	2	18	7	2	45
	Constipation	1	0	1	1	1	1
	Rectocolite	1	1	148	148	148	148
	Trouble du développement dentaire	1	1	700	700	700	700
Sous-total	EI gastro-intestinaux	8	6				

Affections hépatobiliaires	Hépatite cytolytique	1	1	657	657	657	657
	Hépatite mixte	1	1	168	168	168	168
	Pancréatite aiguë	1	1	16	16	16	16
Sous-total	El hépatobiliaires	3	3				
Affections rénales	Polyurie	1	0	5	5	5	5
	Protéinurie	1	1	160	160	160	160
Sous-total	El rénaux	2	1				
Affections endocriniennes	Hyperthyroïdie	1	0	30	30	30	30
Sous-total	El endocriniens	1	0				
Troubles métaboliques	Anorexie	1	0	1	1	1	1
	Dyslipidémie	1	0	60	60	60	60
	Hypoalbuminémie	2	2	1095	1095	1095	1095
Sous-total	El métaboliques	4	2				
Affections du système nerveux	Céphalées	3	1	4	4	1	10
	Encéphalopathie	1	1	120	120	120	120
	Syndrome de Guillain Barré	2	2	210	210	62	358
Sous-total	El neurologiques	6	4				
Affections musculo-squelettiques	Arthralgie	4	1	5	5	1	10
	Lupus érythémateux systémique	1	1	160	160	160	160
	Rupture du tendon d'Achille	1	1	575	575	575	575
Sous-total	El musculo-squelettiques	6	3				
Affections de l'oreille	Acouphènes	1	0	10	10	10	10
Sous-total	Atteintes de l'oreille	1	0				
Troubles généraux	Œdème localisé	5	1	118	54	1	365
	Œdème généralisé	1	1	570	570	570	570
	Anasarque	2	2	2190	2190	1095	3285
	Défaillance multiviscérale	1	1	30	30	30	30
	Fièvre	5	3	275	100	7	1095
Sous-total	El généraux	14	8				
Atteintes tumorales	Angiosarcome	1	1	1460	1460	1460	1460
	Cancer du colon	2	2	713	713	713	713
	Cancer du rectum	1	1	NR	NR	NR	NR
	Cancer de la peau	2	2	131	131	131	131
	Cancer de la vessie	1	1	1825	1825	1825	1825
	Cancer du rein	2	2	545	545	507	583
	Cancer du sein	1	1	365	365	365	365
Sous-total	Atteintes tumorales	10	10				
Affections gravidiques et périnatales	Anasarque fœto-placentaire	1	1	60	60	60	60
	Dilatation du bassin rénal	1	1	124	124	124	124
Sous-total	El gravidiques et périnataux	2	2				
Total	El notifiés sous Dasatinib	161	130				

Annexe XII

Synthèse des effets indésirables notifiés sous Nilotinib en France

Depuis sa commercialisation jusqu'au 31 Décembre 2012

Les effets indésirables inattendus sont signalés en orange

SOC	Nature de l'effet indésirable (EI)	Nombre total d'EI	Nombre d'EI graves	Délai de survenue de l'EI (jours)			
				Moyen	Médian	Mini	Maxi
Affections hématologiques	Pancytopénie	1	1	30	30	30	30
Sous-total	EI hématologiques	1	1				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée non spécifiée	5	2	7	6	3	14
	Eruption érythémateuse	2	1	3	3	3	3
	Eruption maculo-papuleuse	2	0	8	8	4	12
	Erythrodermie	1	1	7	7	7	7
	Kératose	1	0	60	60	69	69
	Xérose	1	0	NR	NR	NR	NR
Sous-total	EI cutanés	12	4				
Affections cardiaques	Arythmie (TR ventriculaire)	1	1	15	15	15	15
	Allongement de l'espace QT	4	4	122	30	7	420
	Bradycardie	1	1	NR	NR	NR	NR
	Syndrome coronarien aigu	3	3	245	119	100	515
	Infarctus du myocarde	4	4	492	484	210	790
	Insuffisance cardiaque	1	1	51	51	51	51
	Décompensation cardiaque	2	2	14	14	14	14
	Epanchement péricardique	5	5	283	281	8	563
	Péricardite	2	2	404	404	18	790
Sous-total	EI cardiaques	23	23				
Affections respiratoires	Douleur thoracique	2	2	632	632	45	1220
	Dyspnée	1	1	2	2	2	2
	Epanchement pleural	4	4	207	51	24	545
	Hypertension artérielle pulmonaire	1	1	563	563	563	563
Sous-total	EI respiratoires	8	8				
Affections vasculaires	AVC ischémique	1	1	1615	1615	1615	1615
	Artériopathie oblitérante périphérique	6	6	981	1204	112	1480
	Douleur neuropathique	1	1	150	150	150	150
	Ischémie périphérique	2	2	673	673	126	1235
	Thrombose veineuse	1	1	112	112	112	112
Sous-total	EI vasculaires	11	11				
Affections gastro-intestinales	Constipation	1	1	NR	NR	NR	NR
	Fécalome	1	1	15	15	15	15
	Hypertrophie de la parotide	1	1	2	2	2	2
Sous-total	EI gastro-intestinaux	3	3				
Affections hépatobiliaires	Bilirubine augmentée	1	0	6	6	6	6
	Cytolyse hépatique	1	0	6	6	6	6
	Hépatite mixte	2	2	64	64	43	85
	Hyperlipasémie	4	2	238	103	43	702
	Pancréatite aiguë	5	5	101	61	4	269
Sous-total	EI hépatobiliaires	13	9				
Affections rénales	Insuffisance rénale	1	1	NR	NR	NR	NR

Sous-total	EI rénaux	1	1				
Affections endocriniennes	Hyperthyroïdie	1	1	395	395	395	395
	Hypothyroïdie	1	1	NR	NR	NR	NR
Sous-total	EI endocriniens	2	2				
Troubles métaboliques	Hyperglycémie	1	0	90	90	90	90
	Diabète	1	1	2	2	2	2
	Diabète sucré aggravé	2	1	60	60	30	90
	Hypercholestérolémie	3	0	678	545	90	1398
	Goutte	1	0	60	60	60	60
	Hypocalcémie	1	1	NR	NR	NR	NR
Sous-total	EI métaboliques	9	3				
Affections du système nerveux	Céphalées	3	2	93	93	30	157
	Paresthésie	1	1	NR	NR	NR	NR
	Neuropathie périphérique	1	1	240	240	240	240
	Paralysie faciale	1	1	165	165	165	165
Sous-total	EI neurologiques	6	5				
Affections psychiatriques	Agressivité	1	1	550	550	550	550
	Cauchemar	1	1	2	2	2	2
	Insomnie	1	1	2	2	2	2
Sous-total	EI psychiatriques	3	3				
Affections musculo-squelettiques	Douleurs osseuses	1	1	157	157	157	157
	Myosite	1	1	2	2	2	2
Sous-total	EI musculo-squelettiques	2	2				
Affections oculaires	Blépharite	1	0	60	60	60	60
	Scotome	1	1	120	120	120	120
	Vision perturbée	2	2	478	478	157	880
Sous-total	EI oculaires	4	3				
Affections de l'oreille	Surdité	1	0	68	68	68	68
Sous-total	Atteintes de l'oreille	1	0				
Affections des organes génitaux	Gynécomastie	1	0	187	187	187	187
	Troubles de l'érection	1	0	NR	NR	NR	NR
Sous-total	EI génitaux	2	0				
Troubles généraux	Œdème localisé	2	2	36	36	36	36
	Fièvre	1	0	10	10	10	10
Sous-total	EI généraux	3	2				
Atteintes tumorales	Angiosarcome	1	1	1368	1368	1368	1368
	Cancer de la peau	1	1	240	240	240	240
	Cancer du poumon	1	1	545	545	545	545
	Cancer du rein	1	1	526	526	526	526
	Cancer du sein	1	1	1000	1000	1000	1000
Sous-total	Atteintes tumorales	5	5				
Affections congénitales	Omphalocèle	1	1	NR	NR	NR	NR
Sous-total	EI congénitaux	1	1				
Affections génétiques	Caryotype anormal	1	1	180	180	180	180
Sous-total	EI congénitaux	1	1				
Total	EI sous Nilotinib	111	87				

Annexe XIII

Gestion des effets indésirables de l'Imatinib, du Dasatinib et du Nilotinib

Clinical Practice Guidelines in Oncology for Chronic Myelogenous Leukemia. V1.2012 (12)

Management of Select Side Effects Associated with Imatinib Treatment of CML-CP

Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3/4 neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] <1,000/mm³): Dose interruption until ANC ≥1,500/mm³ ● Grade 3/4 thrombocytopenia (platelet count <50,000/mm³): Dose interruption until platelet count ≥75,000/mm³ <p>Growth factors can be used in combination with imatinib for patients with resistant neutropenia.</p>
Nonhematologic—Specific interventions (Grade 2 or 3 severity)	<ul style="list-style-type: none"> ● Diarrhea: Supportive care ● Edema: Diuretics, supportive care ● Fluid retention (pleural effusion, pericardial effusion, edema, and ascites): Diuretics, supportive care, dose reduction, interruption, or discontinuation. Consider echocardiogram to check left ventricular ejection fraction. ● GI upset: Take medication with a meal and large glass of water ● Muscle cramps: Calcium supplement, tonic water ● Rash: Topical or systemic steroids, dose reduction, interruption, or discontinuation <p>If any of the grade 2 or 3 toxicities are not responsive to symptomatic measures, treat as grade 4.</p>
Nonhematologic—Grade 4	Hold drug until grade 1 or better, then consider resuming dose at 25%–33% dose reduction (not less than 300 mg). Consider change to dasatinib, nilotinib, or clinical trial.
Nonhematologic — Liver	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 2: Hold drug until grade ≤1. Resume at 25%–33% dose reduction (not less than 300 mg). Evaluate for other hepatotoxic drugs that may be contributing to toxicity, including acetaminophen. Consider change to dasatinib, nilotinib, or clinical trial. ● Grade 3/4: Consider change to dasatinib, nilotinib, or clinical trial.

Management of Select Side Effects Associated with Dasatinib Treatment of CML-CP

Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 4 neutropenia (ANC <500/mm³): Dose interruption until ANC ≥1000/mm³ ● Grade 3–4 thrombocytopenia (platelet count <50,000/mm³): Dose interruption until platelet count is ≥50,000/mm³ <p>Growth factors can be used in combination with dasatinib for patients with resistant neutropenia and thrombocytopenia.</p>
Nonhematologic—Specific interventions (Grade 2 or 3 severity)	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluid retention (ascites, edema, and pleural and pericardial effusion): Diuretics, supportive care ● Pleural/pericardial effusion: Diuretics, dose interruption. If the patients has significant symptoms, consider short course of steroids (prednisone 20 mg/day x 3) ● Headache, diarrhea: Supportive care ● GI upset: Take medication with a meal and large glass of water. ● Rash: Topical or systemic steroids, dose reduction, interruption, or discontinuation <p>If any of the grade 2 or 3 toxicities are not responsive to symptomatic measures, treat as grade 4.</p>
Nonhematologic—Grade 4	Hold drug until grade 1 or better, and then consider resuming at reduced dose level depending on the severity of the initial event, or change to nilotinib or imatinib.

Management of Select Side Effects Associated with Nilotinib Treatment of CML-CP

QT Interval prolongation	ECGs with a QTc >480 msec: Hold drug. ECG should be obtained to monitor the QTc at baseline, 7 days after initiation and periodically thereafter as well as following any dose adjustments.
Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3/4 neutropenia (ANC <1,000/mm³): Dose interruption until ANC ≥1,000/mm³ ● Grade 3/4 thrombocytopenia (platelet count <50,000/mm³): Dose interruption until platelet count is ≥50,000/mm³ <p>Growth factors can be used in combination with nilotinib for patients with resistant neutropenia and thrombocytopenia.</p>
Nonhematologic—Specific interventions (Grade 2 or 3 severity)	<ul style="list-style-type: none"> ● Headache, nausea, diarrhea: Supportive care ● Rash: Topical or systemic steroids, dose reduction, interruption, or discontinuation <p>If any of the grade 2 or 3 toxicities are not responsive to symptomatic measures, treat as grade 4.</p>
Nonhematologic—Grade 4	Hold drug until grade 1 or better, and then resume at reduced dose level (400 mg once daily). If clinically appropriate, consider escalating dose to 300–400 mg twice daily, depending on starting dose.
Nonhematologic—Liver	<ul style="list-style-type: none"> ● Elevated serum levels of lipase, amylase, bilirubin, and/or hepatic transaminases (grade ≥3): Hold drug until serum levels return to grade ≤1. Resume nilotinib at 400 mg once daily.

Nom – Prénoms : QUILLET Pauline Brigitte Jeanne

Titre du mémoire-thèse : CARACTÉRISATION DES PROFILS D'EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE INDIQUÉS DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : Étude à partir de la Base nationale de Pharmacovigilance et des données de la littérature

Résumé du mémoire-thèse :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'expansion clonale de progéniteurs hématopoïétiques, prédominant sur la lignée granuleuse. Depuis le début des années 2000, l'introduction d'une thérapie ciblée par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a permis l'amélioration spectaculaire de la survie des patients traités pour LMC. L'Imatinib, chef de file des ITK, puis le Dasatinib et le Nilotinib, ITK de 2^{ème} génération, sont devenus, en quelques années, le traitement de référence des patients atteints de LMC en phase chronique. L'efficacité pharmacologique de ces ITK est concentration-dépendante. Ainsi, l'observance du traitement s'avère déterminante pour l'obtention d'une réponse thérapeutique durable et l'amélioration de la survie globale des patients. Parmi les facteurs de non-observance, la survenue d'effets indésirables responsables d'une altération de la qualité de vie figure en bonne place. Cette étude, réalisée à partir des données de Pharmacovigilance, a été conduite sur l'ensemble des effets indésirables notifiés sous Imatinib, Dasatinib et Nilotinib chez les patients traités pour LMC, depuis leur commercialisation en France jusqu'au 31 Décembre 2012. L'analyse descriptive des données a mis en évidence des profils d'effets indésirables en grande partie superposables à ceux énoncés dans les Résumés des caractéristiques des trois ITK, mais nous alerte sur la survenue de cancers de la prostate, au 8^{ème} rang des effets indésirables notifiés sous Imatinib, et d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, au 3^{ème} rang des effets indésirables notifiés sous Nilotinib. L'analyse transversale des données, complétée par une étude de la littérature, a permis de distinguer les effets indésirables « de classe » des effets « spécifiques » d'un ITK donné, à prendre en compte dans le choix et la gestion du traitement des patients atteints de LMC. En participant à l'identification des effets indésirables spécifiques à chaque ITK, cette étude propose d'améliorer la connaissance des profils d'effets indésirables de cette famille thérapeutique pour permettre une prescription éclairée, adaptée aux caractéristiques individuelles des patients. L'enjeu majeur vise à prévenir et limiter la survenue et la gravité des effets indésirables liés aux ITK, susceptibles de compromettre le succès thérapeutique. (Nombre de références bibliographiques : 97)

MOTS CLÉS : LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE, INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE, EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX, PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES

JURY

PRÉSIDENT : Mme PLESSARD Sylvie, Professeur des Universités, Pharmacien Hospitalier, CHU Nantes.

ASSESEURS : Mme LAINÉ-CESSAC Pascale, Praticien Hospitalier, Médecin, CHU Angers.
M. FAURE Sébastien, Maître de Conférences, Pharmacien, CHU Angers.
Mme LAGARCE Laurence, Praticien Hospitalier, Pharmacien, CHU Angers.
Mme EFTEKHARI Pirayeh, Praticien Hospitalier, Médecin, APHP.

Adresse de l'auteur : 72 000 Le Mans