



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ET GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DU VIDAZA

A mesure que la connaissance de notre maladie s'approfondit et que les traitements permettent de la maîtriser durablement, son caractère chronique s'affirme. Nous sommes amenés à vivre avec elle, au même titre que le font les hypertendus, les diabétiques, etc.

Divers facteurs font pression sur la disponibilité de nos médecins : le nombre de patients souffrant de SMD augmente avec le vieillissement de la population française et le progrès de notre espérance de vie grâce à l'amélioration et la diversification des traitements. Par ailleurs, la majorité de ces traitements nous est administrée sans hospitalisation continue mais selon un mode ambulatoire, en hôpital de jour, en hospitalisation à domicile, voire simplement par nos soins pour ceux d'entre nous qui ont besoin d'un traitement par voie orale (par exemple le Revlimid) ou qui pratiquent eux-mêmes leurs injections (par exemple d'EPO).

D'où l'importance de « rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie », d'« apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie », de faciliter l'« appropriation par les patients des gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament le nécessitant. » (Loi Hôpital, patients, santé et territoire, 2009)

Nous sommes amenés à passer plus de temps chez nous avec notre maladie, loin de l'hôpital et du contrôle médical, tout en respectant notre programme de soins et en gérant les conséquences de notre état de santé et de nos traitements. Pour maintenir ou améliorer notre qualité de vie, il nous faut développer des compétences d'auto-soins et d'adaptation aux effets de la maladie et des traitements en apprenant à mieux gérer la fatigue et les effets secondaires des traitements, l'alimentation et l'activité physique et les effets de la maladie sur la vie familiale et sociale.

Nous pouvons être aidés à y parvenir puisque ces objectifs sont aussi ceux de l'éducation thérapeutique des patients, qui peut faire l'objet de programmes complets intégrés dans le parcours de soins de chacun de nous, mais qui peut aussi être instillée progressivement par les soignants à l'occasion des traitements récurrents administrés à certains patients. Nous développons ici l'exemple de la gestion des effets secondaires du traitement par Vidaza, telle qu'elle peut être pratiquée grâce à la prise en charge infirmière du traitement. Nous nous appuyons sur une présentation par David Laloy et Cécile Guntzburger, Service Hématologie Senior, Hôpital St Louis, Paris, lors du Forum infirmières à l'occasion des 11^{èmes} journées du GFM (Grenoble, 26-27 mai 2016).

RÔLE DES INFIRMIERS/ÈRES AUPRÈS DES PATIENTS TRAITÉS PAR VIDAZA

La prise en charge infirmière implique des actions dans trois directions :

- L'administration du produit : l'injection est faite en sous-cutané, après remise en suspension du produit préparé par les services de l'hôpital.
- La surveillance de l'état du patient : établissement du bilan biologique par numération formule sanguine (NFS) et ionogramme sanguin (dosage du sodium, du potassium, du calcium, etc.) ; prévention des effets secondaires et appréciation de la tolérance.

- L'éducation thérapeutique du patient portera sur l'ensemble des effets secondaires envisageables. Cette action a pour but d'informer le patient, afin qu'il appréhende mieux l'apparition de ces effets, et de l'aider dans leur gestion.

LE PRODUIT ET SON ADMINISTRATION

Le Vidaza (ou azacitidine) est un agent hypométhylant utilisé comme traitement chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ou de leucémie aigüe myéloïde (LAM). Il agit en réactivant certains gènes des cellules myélodysplasiques, que la « méthylation » a désactivés ; il empêche ainsi la progression de la maladie. Il est généralement administré durant 7 jours toutes les quatre semaines. L'évaluation de l'efficacité est préconisée au bout du 6^{ème} cycle par un myélogramme, mais le traitement se prolonge aussi longtemps qu'il se révèle efficace.

Le traitement peut être débuté en hospitalisation conventionnelle, lors d'une admission pour évaluation diagnostique, et, plus couramment, en hôpital de jour, après une consultation auprès du médecin référent. Dans la région parisienne et dans diverses régions françaises, le traitement peut être administré les jours suivants au domicile du patient, par un service d'hospitalisation à domicile ou équivalent.

EFFETS SECONDAIRES : RÉACTIONS CUTANÉES

Aux sites d'injection, il est fréquent qu'apparaissent des réactions cutanées de type prurit et rougeurs parfois douloureuses. Il est important de varier les sites d'injection (cuisses, haut des bras, abdomen) et de masser la zone d'administration après injection. Des pommades anti-inflammatoires peuvent être prescrites ainsi que des antalgiques de palier 1 (non opiacés) en cas de douleur.

Au titre de l'éducation thérapeutique, les patients sont sensibilisés aux différents facteurs d'une bonne tolérance des injections, que nous venons d'énumérer, les gestes infirmiers se déroulant sous leur regard et leur contrôle. Les patients pourront appliquer chez eux une crème à base de corticoïdes en cas d'inflammation locale, ainsi que de l'huile d'onagre.

EFFETS SECONDAIRES : TOXICITÉ DIGESTIVE

Le traitement par Vidaza peut avoir des effets émetisants entraînant nausées et vomissements, et des troubles du transit (diarrhées induites par le Vidaza ou constipation induite par les antiémétiques de la famille du Zophren®).

Pour pallier les effets émetisants du Vidaza, la prémédication par Zophren (ou un médicament de la même famille) est expliquée au patient : il devra prendre le comprimé chaque jour de cure avant le passage de l'infirmier/ère. Des conseils classiques peuvent être donnés pour faire face aux troubles du transit.

EFFETS SECONDAIRES : TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

Les 3-4 premiers cycles du traitement par Vidaza sont souvent marqués par une accentuation des cytopénies (déficits dans certaines lignées de cellules sanguines) exigeant une surveillance et des actions particulières. Les recommandations qui sont alors prodiguées viennent compléter et renforcer celles qui sont couramment données aux patients pour gérer les effets de la maladie en cas d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie.

1. **Anémie** : baisse du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine. Elle est caractérisée par l'asthénie (fatigue), une pâleur de la peau et des muqueuses particulièrement visible sur le visage (lèvres, muqueuse buccale et conjonctive à l'intérieur de la paupière inférieure), de l'essoufflement, de la tachycardie (accélération du rythme cardiaque), des vertiges, des maux de tête.

Dans le service d'Hématologie sénior à l'Hôpital St Louis (Paris), il est procédé à des transfusions de globules rouges au seuil de 8,5 g d'hémoglobine/dl, adapté à chaque patient en fonction de son âge, de ses antécédents cardiaques..., ainsi que de sa tolérance à l'anémie.

2. **Thrombopénie** : baisse du nombre de plaquettes (dont les valeurs normales sont comprises entre 150 000 et 400 000/mm³). Elle peut se traduire par des saignements de nez (épistaxis) ou des gencives (gingivorragies), des bulles hémorragiques (le plus souvent buccales), la présence de sang dans les urines (hématuries) ou dans les selles (rectorragies), des ecchymoses, du purpura thrombopénique (petites taches rouges ou pétéchies sur la peau).

Il est procédé à des transfusions de plaquettes, dont le seuil est adapté à chaque patient, 20 000/mm³ étant le seuil d'alerte, 50 000/mm³ en cas de prise d'anticoagulants, d'antiagrégants.

3. **Leucopénie** : diminution du nombre de globules blancs ou leucocytes (normes entre 4 000 et 10 000/mm³), en particulier les polynucléaires neutrophiles (on parle alors de neutropénie), qui combattent les infections bactériennes. Elle

rend les patients très sensibles aux infections, ce qui peut entraîner mucite (ulcérations ou aphtes dans la bouche), aplasie fébrile (fièvre associée à un déficit en neutrophiles en dessous de 500/mm³), infection fongique (provoquée par un champignon ou une levure), etc.

EFFETS SECONDAIRES HÉMATOLOGIQUES ET ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS

Des informations sont données au patient sur les valeurs normales de la NFS et sur les seuils de vigilance et de déclenchement d'une éventuelle transfusion de globules rouges ou de plaquettes. L'accent est aussi mis sur les signes cliniques révélateurs d'une aggravation des cytopénies au début du traitement par Vidaza. Le patient apprend ainsi à mieux connaître ses propres seuils et à anticiper ses besoins transfusionnels.

Les conduites à tenir sont précisées en cas de signes hémorragiques (mise en place de pansement hémostatique, de type Coalgan ; favoriser les bains de bouche au lieu du brossage des dents ...).

En cas de mucite, insister sur l'importance de l'hygiène dentaire et des bains de bouche. La gêne occasionnée et les douleurs induites par les ulcérations buccales retentissent sur la qualité de vie. Elles peuvent conduire à moins s'alimenter et par conséquent entraîner une perte de poids.

En cas d'aplasie fébrile (fièvre, frissons, toux, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires – myalgies ou arthralgies), le patient doit débiter une antibiothérapie prescrite en amont (chaque patient sous Vidaza bénéficie d'une ordonnance en prévision) et doit prévenir le service pour une éventuelle hospitalisation.

Un traitement antifongique prophylactique peut être parfois mis en place chez certains patients, pour prévenir l'apparition ou la propagation de mycoses.

*

La connaissance par le patient et son entourage des conduites à tenir en cas d'effets secondaires du traitement permet le plus souvent d'aborder avec davantage de sérénité les cures de Vidaza et leur répétition.

QUELQUES RECHERCHES EN COURS SUR LE TRAITEMENT DES MYÉLODYSPLASIES

Nous poursuivons le compte rendu du congrès de la Société américaine d'hématologie (ASH 2016 à San Diego, Californie). Nous remercions encore le Pr Pierre Fenaux pour sa contribution.

DU NOUVEAU SUR LES HYPOMÉTHYLANTS

Dans le traitement des myélodysplasies de haut risque, la référence majeure est l'azacitidine ou Vidaza, généralement administré en cures de sept jours tous les mois. L'objectif est de réduire la méthylation qui tend à inactiver certaines cellules de la moelle osseuse, afin de rendre à celles-ci toutes leurs propriétés. On parle ainsi d'un traitement hypométhylant, dont le Vidaza est un exemple, mais pas le seul. La décitabine ou Dacogen, contrairement au Vidaza, n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France pour les myélodysplasies. Il en bénéficie aux Etats-Unis et les recherches américaines sur les hypométhylants prennent souvent en compte simultanément les deux médicaments, quitte à comparer l'efficacité relative de chacun. Un autre hypométhylant est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques, la guadécitabine et il en va de même pour une forme orale, et non plus injectable, du Vidaza. Ces médicaments sont-ils interchangeables ou offrirait-ils des solutions alternatives si celui qui nous est administré se révélait inefficace ?

HYPOMÉTHYLANTS ET LMMC

L'efficacité du traitement par hypométhylant a été démontrée pour l'ensemble des myélodysplasies de haut risque. Le travail d'Ana Alfonso Pierola (Université du Texas) et ses collègues confirme cette efficacité pour une forme particulière et minoritaire de SMD, la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Dans une étude rétrospective de 153 patients, ceux-ci répondent au traitement dans 71% des cas et la rémission est complète pour 56%. Ceux qui répondent au traitement bénéficient d'une survie notablement améliorée. Sur la plupart des critères de jugement, le Dacogen tend à faire mieux que le Vidaza, même si la différence n'est pas toujours significative, mais on retiendra surtout la confirmation que les patients LMMC peuvent bénéficier d'un traitement par hypométhylant avec les mêmes espérances de succès que l'ensemble des patients SMD de haut risque. Un essai clinique franco-allemand et italien (Dacota) teste actuellement l'efficacité du Dacogen dans les LMMC.

HYPOMÉTHYLANTS À DOSES FAIBLES

Dans la recherche d'Elias J. Jabbour (Université du Texas) et ses collègues, ce sont cette fois des patients de moindre risque à qui sont administrés Dacogen ou Vidaza à faible dose, en cures de trois jours par mois. Ceux ayant reçu au moins deux cures voient leur situation améliorée pour 53% d'entre eux et leur rémission est complète dans 29 à 38% des cas, sans qu'il y ait de différence significative entre les deux médicaments. L'expérimentation se poursuit en incluant des malades traités en cures de cinq jours de Vidaza, un protocole plus habituel. Nous avons rendu compte dans notre bulletin Été 2016 d'un protocole où le Vidaza était administré seul ou associé à l'EPO à des patients de bas risque en échec d'EPO et les résultats étaient apparus inférieurs aux attentes des chercheurs. Ils sont cette fois plus favorables, mais l'essai n'est pas limité aux patients dont le précédent traitement a échoué. L'intérêt pour nous semble être surtout le test d'une administration en cures raccourcies.

LA GUADÉCITABINE

Nouvel agent hypométhylant, la guadécitabine peut être considérée comme une alternative à ses prédécesseurs ou comme une solution de repli en cas d'échec de ceux-ci. Ce sont les deux approches empruntées par les recherches présentées au congrès. Dans le travail de Guillermo Montalban-Bravo (Université du Texas) et ses collègues, le nouvel hypométhylant est administré à des patients de haut risque récemment diagnostiqués et n'ayant pas reçu d'autre traitement. Après six cures, à raison de cinq injections sous cutanées par mois, une réponse a été obtenue pour 61 % des patients et la rémission a été complète pour 28 %. Dans le travail du GFM présenté par le Dr Marie Sebert (Hôpital St Louis, Paris), la guadécitabine est donnée seulement à des patients en échec de Vidaza. Dans cette configuration défavorable, 16 % ont présenté une réponse, soit 26 % de ceux pour qui le Vidaza n'avait jamais donné de résultat contre 12 % des patients en rechute, sans que cette différence soit statistiquement significative. Les réponses, quoique peu fréquentes, s'avèrent toutefois durables dans certains cas. Ce sont autant de raisons de s'intéresser à ce nouveau médicament et à approfondir les recherches sur son efficacité.

LE VIDAZA ORAL

Les patients attendent avec impatience l'arrivée du Vidaza dans sa forme orale en cours d'évaluation. Ils en espèrent un gain de confort, tout en s'inquiétant du changement. Paradoxalement, les résultats qui nous parviennent de San Diego ne traitent pas du Vidaza oral comme alternative à la forme injectable,

mais comme solution de rattrapage après un échec des hypométhylants classiques, une situation comparable à celle affrontée par les patients dans l'essai précédent. L'expérimentation porte sur 40 patients, dont 35 % ont réagi positivement à leur nouveau traitement. Guillermo Garcia-Manero et ses collègues avancent que ce résultat surprenant pourrait tenir à l'administration plus continue du médicament oral (jusqu'à 21 jours par mois) que de son équivalent injectable (7 jours), bien que les rares éléments à leur disposition ne confirment pas cette hypothèse. La forme orale est-elle appelée à remplacer la forme injectable ou à prendre sa suite en cas d'échec ?

HYPOMÉTHYLANTS ET ASSOCIÉS

Mais un des messages les plus importants de l'ASH 2016 est que commencent à apparaître des médicaments dont l'association aux hypométhylants améliore l'efficacité de ceux-ci. Les principaux travaux présentés portaient plus sur les leucémies aigües myéloïdes du sujet âgé que sur les myélodysplasies de haut risque, mais ils peuvent sans doute être transposés à ces dernières. Les produits en question, comme le Venetoclax, SGN 33, le Talacotuzumab et la Vosaroxine ciblent des gènes spécifiques pour les inhiber. Ils devraient rapidement pouvoir être utilisés dans des essais cliniques dans les myélodysplasies de haut risque.

COMMENT JOINDRE CCM**Courrier au siège social :**

Association CCM

19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

Appels permanence téléphonique :

06 37 22 79 87 (le jeudi de 15 h à 19 h)

Courrier électronique :

associationccm@yahoo.fr

Site Internet : <http://www.myelodysplasies.org>**Association CCM**

Président : Patrick Festy

Vice-présidente : Sarah Jenny

Secrétaire : Marie Gagnan-Perez

Trésorière : Chantal Rémy

Bulletin publié**Avec le soutien institutionnel de**