

Inhibiteurs des tyrosines kinases (leucémies Ph+) et COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir

- Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK), comme d'autres immunosuppresseurs, peuvent favoriser une infection nouvelle ou aggraver les symptômes lors de virose ou d'infection bactérienne. A ce jour, nous ne disposons pas d'évidence scientifique associant spécifiquement la prise d'ITK et l'aggravation d'une infection à SARS-CoV-2 (maladie COVID-19).
- Les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables.
- Les symptômes d'une infection pulmonaire à SARS-CoV-2 peuvent être difficiles à distinguer d'une toxicité pulmonaire aux ITK.
- Recommandations :
 - La prise au long cours d'ITK dans le cadre de leucémies Ph+ (chromosome de Philadelphie) peut être raisonnablement poursuivie en l'absence de signes infectieux, d'autant plus qu'un arrêt brusque peut aggraver une maladie sous-jacente.
 - En cas de survenue de symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2 (maladie COVID-19), il est recommandé de discuter l'arrêt du traitement d'ITK au cas par cas avec l'accord du médecin prescripteur.

Généralités

De nombreux inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) sont disponibles en Suisse. Leur indication varie selon la molécule mais l'inhibition des cascades de signalisation cellulaire qu'ils entraînent explique leur rôle de choix comme cible des processus néoplasiques de nombreux organes.

Les infections, notamment celles des voies respiratoires supérieures et les pneumonies, et les atteintes médullaires telles qu'une neutropénie sont des effets indésirables fréquemment observés avec les ITK (1). Tous les ITK possèdent un potentiel immunosuppresseur et le dasatinib a été particulièrement associé à des décès en raison de sepsis (2). En plus de favoriser la survenue d'infection au niveau pulmonaire, les ITK peuvent engendrer des pneumopathies interstitielles (PI) qui figurent parmi les effets indésirables potentiellement graves avec un taux de mortalité pouvant atteindre 20 à 50%. Une partie de la difficulté à différencier la toxicité pulmonaire directe des ITK d'une infection est liée aux symptômes non spécifiques exprimés par les patients dans ces deux cas, notamment une toux, une dyspnée, ou une fièvre (3). En 2016, 16/28 (57%) des ITK sur le marché ont été associés à la survenue de PI avec une variabilité en termes de fréquence, de sévérité ainsi que de décours temporel entre l'introduction du traitement et l'apparition de la maladie.

De manière générale, la plupart des rechutes moléculaires à l'arrêt d'un traitement d'ITK surviennent dans les six mois (4). Le risque encouru à plus court terme, tel que quelques semaines, est difficile à estimer étant donné les différents paramètres entrant en jeu (type de maladie traitée et d'ITK

concerné, contrôle ou non de la maladie, etc.). La poursuite ou l'arrêt d'un traitement d'ITK en cas d'infection est donc à intégrer au contexte clinique. En plus de l'hétérogénéité des situations liées à la prise d'ITK avec des maladies, des comorbidités et des prescriptions concomitantes diverses, cette décision dépend aussi du type d'infection sous-jacente et des bénéfices perdus à l'arrêt du traitement.

En l'absence de signes compatibles avec une pathologie infectieuse, la poursuite d'un traitement d'ITK semble raisonnable, en gardant à l'esprit que les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables. Ainsi, outre un suivi strict des mesures de précaution habituelles, la survenue de symptômes évocateurs d'infection (fièvre, symptômes respiratoires) nécessite un avis médical et une infection à SARS-CoV-2 devrait être recherchée par RT-PCR sur un prélèvement respiratoire (cf document « Indications de la RT-PCR SARS-CoV-2 »).

Références :

1. Swissmedic online (consulté le 20.03.2020).
2. Steegmann JL, Bacarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. août 2016;30(8):1648- 71.
3. Shah RR. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Interstitial Lung Disease: Clinical Features, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Dilemmas. *Drug Saf*. 2016;39(11):1073- 91.
4. Dulucq S, Astrugue C, Etienne G, Mahon F-X, Benard A. Risk of molecular recurrence after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients: a systematic review of literature with a meta-analysis of studies over the last ten years. *British Journal of Haematology* [Internet]. 19 févr 2020 [cité 23 mars 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16408>