Le counseling et la gestion des effets indésirables pour les patients ayant des syndromes myélodysplasiques traités à l'azacitidine: norme de pratique à l'intention des infirmières canadiennes

par Cindy Murray, Annie Wereley, Shannon Nixon, Carol Hua-Yung, Sarah von Riedemann et Sandra Kurtin, au nom du *Canadian Nurses' Working Group on Azacitidine in MDS* [Groupe de travail des infirmières canadiennes sur l'azacitidine dans le contexte des SMD]

Au sujet des auteures

Cindy Murray, inf., IP-Soins aux adultes, Hôpital Princess Margaret, Réseau universitaire de santé, Toronto, Ontario. Courriel: Cindy.Murray@uhn.on.ca

Annie Wereley, inf., L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa, ON

Shannon Nixon, inf., B.Sc.inf., Hôpital Princess Margaret, Réseau universitaire de santé, Toronto, ON

Carol Hua-Yung, inf., L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa, ON

Sarah von Riedemann, M.Sc., SCRIPT, Toronto, ON

Sandra Kurtin, inf., M.S., AOCN, ANP, The University of Arizona Cancer Center, Tucson, Arizona

Au nom du *Canadian Nurses' Working Group on Azacitidine in MDS* [Groupe de travail des infirmières canadiennes sur l'azacitidine dans le contexte des SMD]

Mentore: Sandra Kurtin

Coprésidentes: Carol Hua-Yung et Annie Wereley

Conseillères: Nicole Crisp, Tammy DeGelder, Maggie Ford, Lucie Laporte, Cindy Murray, Shannon Nixon, Lollita Rahaman, Karen Roberts, Marg Mayer et Jennifer Stephens

Abrégé

L'azacitidine (5-azacytidine, VIDAZA®) est un agent de traitement de fond qui améliore la survie, réduit la dépendance vis-à-vis des transfusions et réduit la progression vers la leucémie myéloïde aiguë chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de haut risque. L'injection d'azacitidine est associée à des effets indésirables caractéristiques qui doivent être pris en charge afin que les patients poursuivent leur traitement et obtiennent des résultats thérapeutiques optimaux. Ces effets indésirables incluent des réactions au point d'injection, des cytopénies et des troubles gastro-intestinaux. Les infirmières en oncologie occupent une position privilégiée pour fournir aux patients soutien et conseils et pour aider ceux-ci et leurs proches à établir des attentes claires concernant le traitement à l'azacitidine. Le présent article présente une norme infirmière élaborée afin de fournir un soutien aux infirmières en oncologie du Canada dans les domaines clés de la consultation aux patients démarrant ou poursuivant un traitement à l'azacitidine ainsi que des stratégies infirmières de prévention et de gestion des effets indésirables associés à cet agent. Bon nombre des principes généraux abordés dans cette norme infirmière peuvent également s'appliquer à de multiples maladies et traitements.

Contexte

Syndromes myélodysplasiques: définition et incidence

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe de troubles caractérisés par la différenciation et la maturation anormales (dysplasie) des cellules souches hématopoïétiques, notamment des lignées cellulaires myéloïdes. Cela entraîne une insuffisance médullaire, une hématopoïèse inefficace ainsi que des cytopénies périphériques, dont l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie. Les stades précoces des SMD sont souvent asymptomatiques, ce qui fait que le diagnostic de SMD est fréquemment posé de façon fortuite, lors d'analyses de sang ou d'examen physiques réguliers. Pourtant, au fil du temps, les SMD provoquent une morbidité (p. ex. dépendance vis-à-vis des transfusions, saignements liés à la thrombocytopénie) et une mortalité (dans la majorité des cas du fait de la transformation leucémique ou des complications associées à des maladies infectieuses) importantes (Demakos & Linebaugh, 2005).

Les SMD sont avant tout des maladies de la vieillesse, l'âge médian au diagnostic s'élevant à 76 ans, et sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (Buckstein et al., 2009). L'incidence et la prévalence précises des SMD sont difficiles à estimer puisque ces derniers font l'objet d'un sous-diagnostic et d'une sous-reconnaissance. Buckstein et ses collègues (2009) estiment qu'au Canada, la prévalence se situe entre 10 000 et 50 000 cas parmi les personnes ayant 65 ans ou plus.

Classification des SMD

Les syndromes myélodysplasiques couvrent un large spectre clinique englobant de nombreux sous-types différents. Jusqu'à présent, les sous-types étaient uniquement définis en fonction de l'apparence et de la maturité des cellules du sang et de la moelle osseuse. Le premier système de classification utilisé pour définir les SMD fut la classification FAB (French-American-British) en 1976, mais l'évolution des connaissances cytogénétiques et moléculaires a débouché sur le raffinement de la FAB et sur l'élaboration d'autres systèmes de classification (Haase et al., 2007). Selon le système de classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), quand le taux de blastes médullaires dépasse 20%, on considère que la maladie s'est transformée en leucémie myéloïde aiguë (LMA) (Bennett, 2000). Ceci se produit chez approximativement 40% des patients atteints de SMD (Kurzrock, 2000).

En plus des classifications de l'OMS et FAB, des index pronostiques internationaux tels que l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), jouent un rôle clé dans la définition des risques pour le patient et dans l'établissement des buts en matière de gestion. L'IPSS tient compte du taux de blastes médullaires, du caryotype et de la présence de cytopénies pour fournir un résultat numérique allant de 0 à 3,5 qui répartit les patients en quatre catégories de risque : Faible (score IPSS 0), intermédiaire-1 (0,5 à 1,0), intermédiaire-2 (1,5 à 2,0) et élevé (2,5 et plus) (Greenberg et al., 1997). Les résultats IPSS plus élevés sont associés à un risque accru de transformation leucémique (Greenberg et al., 1997), de dépendance aux transfusions (Balducci, 2006) et d'une plus brève période de survie médiane (Greenberg et al., 1997). L'IPSS fut le premier modèle à permettre la prédiction de la survie globale, mais il fait actuellement l'objet de révisions afin d'incorporer l'âge, la capacité fonctionnelle, les taux de ferritine sérique et la myélofibrose (Greenberg et al., 2011).

Gestion des SMD

Dans le contexte des SMD, le traitement retenu et ses buts se fondent généralement sur les résultats du patient à l'IPSS et sur d'autres mesures du risque associé à la maladie comme les comorbidités, la dépendance transfusionnelle et les taux de lactodéshydrogénase (LDH), un marqueur corrélé à l'état de la maladie (Kurtin & Demakos, 2010). Chez les patients à plus bas risque (soit les catégories « faible » et « intermédiaire-1 »), le traitement vise habituellement à favoriser l'hématopoïèse et à atténuer les symptômes à l'aide de mesures d'entretien telles que des transfusions sanguines, des facteurs de croissance hématopoïétiques et des médicaments immunodépresseurs. Chez les patients à plus haut risque (soit les catégories « intermédiaire-2 » et « élevé »), il y a un objectif additionnel aux mesures d'entretien, celui de prolonger la survie en modifiant la progression même de la maladie (Cheson et al., 2000). Jusqu'à récemment, la seule option ayant pour but de modifier le cours des SMD était la greffe de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur HLA compatible (Gore, 2004). Les taux de réussite varient grandement; selon l'état de la maladie et les facteurs de risque individuels, entre 30 et 70% des patients subissant une telle greffe peuvent s'attendre à être guéris et à survivre à long terme (Bartenstein & Deeg, 2010). Cependant, l'âge avancé d'un bon nombre des patients atteints de SMD et la pénurie de donneurs appropriés signifient que les greffes ne constituent pas une option viable pour la plupart des patients (Gore, 2004). En outre, les complications comme la maladie du greffon contre l'hôte sont courantes, et la mortalité liée au traitement peut aller de 34% (dans le cas des schémas de conditionnement non myéloablatifs et d'intensité réduite) à 61% (pour les schémas myéloablatifs traditionnels) cinq ans après la greffe (Kindwall-Keller & Isola, 2009).

Azacitidine. Avec le développement d'agents d'hypométhylation de l'ADN comme l'azacitidine qui sont capables d'altérer le cours de la maladie, il y a eu un changement de paradigme dans la gestion des SMD de risque plus élevé (List, Vardiman, Issa & DeWitte, 2004). En comparaison avec les traitements classiques qui se composent de transfusions sanguines d'entretien avec ou sans chimiothérapie à faible dose, le traitement à l'azacitidine des SMD de plus haut risque est relié à une survie nettement améliorée, à des taux plus élevés d'autonomie transfusionnelle et à une progression retardée vers la LMA (Fenaux et al., 2009).

L'azacitidine est administrée en injection sous-cutanée, et les effets indésirables les plus fréquents sont la myélosuppression et les cytopénies afférentes ainsi que des effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et des réactions au point d'injection (VIDAZA, Monographie de produit, 2012). Les cytopénies sont plus prononcées au début du traitement et le développement de nouvelles cytopénies s'estompe après le deuxième cycle d'azacitidine (Santini et al., 2010).

Au Canada, l'azacitidine est indiquée dans le traitement des patients adultes non admissibles à une transplantation de cellules souches et présentant des SMD de plus haut risque (risque « intermédiaire-2 » ou « élevé » à l'IPSS) ou une LMA caractérisée par un taux de blastes de 20 à 30% et une dysplasie multilignée, selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (Santé Canada, 2010). Les récentes Lignes directrices pour la pratique émises par le *Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS* appuient l'utilisation en première ligne de l'azacitidine auprès de cette population (Buckstein, Yee & Wells, 2011). En outre, l'azacitidine est actuellement évaluée dans le cadre d'essais cliniques afin de déterminer si elle est utile pour d'autres indications et si elle pourrait être prescrite à titre humanitaire pour des maladies non reliées aux SMD. Les États-Unis ont une plus longue expérience clinique de l'azacitidine (la FDA ayant approuvé l'azacitidine en 2004 alors que Santé Canada ne l'a fait qu'en 2009), et son indication diffère en cas de SMD. En effet, aux États-Unis, il n'existe aucune exigence de non-admissibilité à une transplantation de cellules souches, et la sélection des patients est faite en fonction des catégories de la classification FAB plutôt que de la stratification des risques IPSS (Santé Canada, 2010; National Cancer Institute, 2011).

Mécanisme d'action de l'azacitidine. L'hyperméthylation de l'ADN est un processus courant et constant de la pathogenèse des SMD, et elle s'accompagne d'un risque accru de transformation leucémique (Kurtin & Demakos, 2010). La réduction quasi-totale de la méthylation de l'ADN exige une inhibition continue des méthyltransférases de l'ADN. Il faut donc que l'azacitidine soit donnée sous forme de cycles répétés tant que l'état du patient continue d'en tirer profit ou jusqu'à l'évolution de la maladie, et l'on recommande un minimum de six cycles (Kurtin & Demakos, 2010). La posologie recommandée pour l'azacitidine comprend sept jours consécutifs d'injections d'azacitidine, suivis par une période de repos de 21 jours, soit un cycle de 28 jours en tout (VIDAZA, Monographie de produit, 2012). Cependant, du fait des horaires des cliniques et d'autres circonstances liées aux ressources, le dosage sur sept jours consécutifs n'est pas toujours possible dans certains centres. Cela a exigé la mise au point de calendriers d'administration non standards tels que 5-2-2 : des injections pendant cinq jours, deux jours de repos (habituellement la fin de semaine) puis deux autres jours de traitement. Jusqu'à présent, il n'existe aucune étude dont les résultats montreraient si les calendriers d'administration modifiés ont une incidence sur l'efficacité de l'azacitidine parmi les patients à SMD de plus haut risque. Outre son mécanisme d'action à titre d'agent hypométhylant, l'azacitidine a des propriétés cytotoxiques

inhérentes qui nécessitent une manutention spéciale semblable aux procédures utilisées pour les agents chimiothérapeutiques (p. ex. préparation sous une hotte de biosécurité, élimination sûre des déchets comportant un biorisque).

Élaboration d'une norme infirmière visant à appuyer l'utilisation d'azacitidine chez les patients atteints de SMD

Comme l'administration de l'azacitidine se fait par le biais d'injections sous-cutanées et que ses effets indésirables peuvent être adéquatément maîtrisés, les injections sont souvent effectuées dans les services de chimiothérapie ambulatoire de la plupart des centres de cancérologie. Cependant, ce modèle de prestation présente certains inconvénients. Les infirmières œuvrant dans le milieu des consultations externes ont, en général, une quantité de temps limitée qu'elles peuvent passer auprès de chaque patient et voient souvent des patients ayant un vaste éventail de diagnostics. Ce modèle produit des infirmières qui sont « moins spécialisées » puisqu'elles ont besoin de posséder des connaissances et des compétences de portée plus élargie.

En outre, étant donné que les SMD constituent une maladie rare et que l'azacitidine est une option de traitement relativement nouvelle, il se peut que les infirmières des cliniques oncologiques de plus petite taille ou des centres de santé communautaire aient une expérience réduite en matière d'administration de l'azacitidine. Comme il existe fort peu d'écrits infirmiers publiés sur le counseling des patients et sur la gestion des effets indésirables relativement au traitement à l'azacitidine, la norme infirmière présentée dans cet article vise à combler cette lacune en dégageant une orientation fondée sur le consensus et inspirée des pratiques exemplaires des spécialistes des soins infirmiers.

Processus d'élaboration de la norme

Œuvrant en collaboration avec l'entreprise pharmaceutique qui commercialise l'azacitidine au Canada, quatre éminentes infirmières en oncologie du Canada (CH-Y, CM, SN, AW) et une des États-Unis (SK) se sont rencontrées afin d'élaborer et de peaufiner le sommaire des questions clés devant être abordées dans la norme. Ces auteures et un groupe d'infirmières hautement spécialisées en oncologie de l'ensemble du Canada se sont rassemblés dans le cadre d'une réunion de consensus tenue en septembre 2010 à Edmonton, Alberta, afin de discuter des pratiques exemplaires qui pourraient être incorporées dans la norme. On s'est servi de la méthode d'atelier sur le consensus (remue-ménages, regroupement, dénomination) afin de dresser une longue liste des recommandations possibles et de grouper et de raffiner les résultats. Après la réunion, des versions préliminaires de la norme ont été rédigées et diffusées aux auteurs et aux autres membres du groupe de travail à des fins de rétroaction sur le contenu, la formulation et l'applicabilité clinique de la directive. La norme a également été distribuée à des infirmières du milieu qui ne faisaient pas partie du groupe de l'atelier afin de recueillir leurs commentaires et leurs questions. Une recension des écrits a été effectuée afin de cerner les études publiées appuyant ou au contraire réfutant les pratiques exemplaires recommandées.

L'orientation fournie dans cette norme infirmière s'alignait sur deux ensembles de normes de l'Association canadienne des infirmières en oncologie (ACIO/CANO) : *Normes pour les soins et Normes de pratique et compétences pour l'infirmière spécialisée en oncologie* (Tableau 1). La version finale de la norme a été examinée par l'ACIO qui lui a donné son aval.

Contenu de la norme

Cette norme infirmière concentre l'attention sur deux domaines où les infirmières occupent une position privilégiée pour fournir un soutien efficace aux patients traités à l'azacitidine : le counseling des patients et la gestion des effets indésirables. Ces deux domaines ont été sélectionnés parce qu'ils sont au cœur de l'expérience des patients.

Counseling des patients

L'élaboration de la norme sur le counseling des patients (Encart volant, Partie 1) a permis de cerner cinq grands thèmes : principes généraux du counseling, consentement éclairé, calendrier et administration, soutien et enfin, suivi. La section « Principes fondamentaux » de la norme a été incluse en tant que rappel des pratiques exemplaires s'appliquant dans une large mesure à la majorité des patients avec lesquels les infirmières en oncologie sont appelées à interagir. Ces principes comprennent des éléments liés à l'obtention d'une anamnèse valable, à la fourniture d'un enseignement de niveau approprié et à l'établissement d'attentes raisonnables en matière de gestion de la maladie.

Les quatre autres thèmes sont les catégories d'orientation qu'il convient d'examiner lorsque les patients débutent leur traitement à l'azacitidine :

1) La section « Consentement éclairé » sert de modèle de discussion avec les patients de la compréhension qu'ils ont de leur affection et de sa gestion. Il est essentiel, à ce stade, d'expliquer le concept de traitement continu et d'insister sur son importance. En effet, certains patients s'attendent à ce qu'on arrête le traitement une fois que ce dernier aura « fonctionné ». Inversement, les patients qui ne constatent aucune réponse au cours des quelques premiers cycles pourraient croire que le traitement a échoué et ne pas comprendre pourquoi ils doivent le poursuivre. Les patients doivent également comprendre que l'azacitidine ne les guérira pas du SMD. Du fait du large éventail clinique des SMD et des différents objectifs de gestion associés aux diverses catégories de risque, il est important que les patients comprennent pourquoi l'azacitidine a été retenue dans leur cas et pourquoi d'autres patients qu'ils côtoient peuvent recevoir des traitements différents pour leurs SMD.

2) La section « Calendrier et administration » de la norme vise à aider les infirmières à fournir aux patients les outils dont ils ont besoin pour cheminer à travers leurs divers rendez-vous et examens. Il s'agit d'un domaine où du matériel imprimé tel que des calendriers et des journaux de bord du patient peut s'avérer fort utile. Cette section propose également des orientations sur la façon dont les infirmières peuvent aider les patients à comprendre ce à quoi ils doivent s'attendre lors de leurs visites en ce

Tableau 1 : Examen des normes de l'ACIO/CANO (ACIO/CANO, 2006)

Normes de soins de l'ACIO/CANO	Normes de pratique et compétences pour l'infirmière spécialisée en oncologie
<ul style="list-style-type: none"> • Soins personnalisés et holistiques • Soins axés sur la famille • Autodétermination et prise de décisions • Savoir naviguer dans le système • Soins coordonnés, continus • Relation thérapeutique • Soins fondés sur des données probantes • Soins professionnels • Leadership 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation globale de la santé • Relation thérapeutique axée sur le soutien • Gestion des symptômes du cancer et des effets secondaires des traitements • Enseignement et encadrement • Facilitation de la continuité des soins / savoir naviguer dans le système • Prise de décisions et défense des droits du patient • Pratique professionnelle et leadership

qui concerne le processus et le temps exigé. Tout naturellement, beaucoup de patients éprouvent de l'appréhension à l'idée de recevoir un nouveau type de traitement, et des situations imprévues (p. ex. devoir attendre plus longtemps que prévu, voir les infirmières portant leur blouse d'hôpital alors qu'ils ne s'y attendaient pas) peuvent rehausser leur degré d'anxiété. Une communication claire relativement aux attentes et aux procédures peut atténuer une partie des inquiétudes des patients.

3) La section «Soutien» se concentre sur la satisfaction des besoins des patients après leur départ de la clinique où ont lieu les injections. Ces pratiques exemplaires sont conçues pour aider les infirmières à évaluer les conditions de vie des patients et à dégager l'assistance pédagogique et/ou logistique qui pourrait les aider à maîtriser leur affection et tout effet indésirable associé à leur traitement.

4) Enfin, la section «Suivi» fournit une orientation concernant l'éducation aux patients sur les effets indésirables. Elle comprend notamment une orientation sur la façon de réduire le risque, ce à quoi il faut prêter attention et comment gérer les effets indésirables s'ils surviennent.

Gestion des effets indésirables

Comme l'azacitidine est injectée en cycles répétés sur une période de temps étendue (habituellement six mois au minimum et plus longtemps si le patient continue d'en tirer profit), il est donc impératif de réduire le risque et l'incidence des effets indésirables afin que les patients aient la volonté et la capacité de poursuivre le traitement aussi longtemps que la situation clinique le justifie)

(Santini et al., 2010). La partie sur la gestion des effets indésirables de la norme infirmière (Encart volant, Partie 2) avait pour but de concentrer l'attention sur les effets indésirables directement associés à l'azacitidine (p. ex. réactions au point d'injection, cytopénies). Des conseils détaillés sur les interventions infirmières concernant les effets indésirables plus généraux sont disponibles dans d'autres écrits.

Réactions au point d'injection. Les réactions et autres effets indésirables cutanés au point d'injection font partie des effets indésirables les plus fréquents lors de l'utilisation de l'azacitidine. Elles peuvent se présenter sous forme d'érythème (chez 40% des patients; figure 1), d'indurations rougeâtres ou violacées (~30%), de douleur (~20%), d'hématomes ou d'ecchymoses moins graves (~10%; figure 2) (VIDAZA, Monographie de produit, 2012). Dans de rares cas, elles peuvent entraîner des changements pigmentaires. Quoique ces réactions soient rarement graves du point de vue clinique (la majorité étant de grade 1 ou 2), elles peuvent être source d'inconfort et de détresse marqués pour les patients.

L'orientation intégrée dans la norme infirmière visait à fournir aux infirmières des conseils pratiques pour aider les patients à établir des attentes pertinentes relativement aux réactions au point d'injection, pour atténuer la gravité des réactions qui surviennent et pour procurer soulagement et soutien après les injections. Une des méthodes clés en matière de réduction du risque de réactions au point d'injection et de leur sévérité consiste à utiliser la technique d'injection qui convient, à bien sélectionner les points d'injection et à en assurer la bonne rotation (figure 3), à injecter de faibles volumes (Demakos & Linebaugh, 2005) et à créer un volume d'air (figure 4) dans la seringue afin de pouvoir administrer entièrement la dose désirée (Kurtin & Demakos, 2010). Les limites du volume total administré en une seule injection varient d'un établissement à un autre mais atteignent généralement 4 mL au maximum; les infirmières sont priées de consulter la politique de leur propre établissement à cet effet.

Les techniques de réduction des symptômes de réaction au point d'injection sont principalement tirées de preuves empiriques et de l'expérience clinique (Demakos & Linebaugh, 2005), mais une petite étude de série de cas a démontré l'efficacité de l'huile d'onagre (Platzbecker, Aul, Ehninger & Giagounidis, 2010) dans l'atténuation des démangeaisons et de l'inconfort associés aux réactions au point d'injection de l'azacitidine. Bien qu'une récente étude auprès de patients atteints de sclérose en plaques et recevant un traitement par injections sous-cutanées n'ait pas réussi à dégager une incidence quelconque des antihistaminiques oraux sur la fréquence des réactions au point d'injection (Pardo, Boutwell, Conner, Denney & Oleen-Burkey, 2010), un grand nombre des patients traités à l'azacitidine font état d'une certaine atténuation des symptômes lorsqu'ils prennent des antihistaminiques en vente libre soit avant soit après l'injection.

Cytopénies. Étant donné que les patients atteints de SMD sont nombreux à manifester une ou plusieurs cytopénies avant même le démarrage du traitement à

Figure 1: Réaction typique au point d'injection, 24 heures après l'administration d'azacitidine

Photo gracieusement fournie par Cindy Murray, Hôpital Princess Margaret, Toronto

Figure 2: Hématome après l'injection d'azacitidine chez un patient ayant un faible taux de plaquettes

Photo gracieusement fournie par Annie Wereley, L'Hôpital d'Ottawa

Figure 3: Points d'injection appropriés sur le côté du bras, sur l'abdomen et sur les cuisses.

l'azacitidine (Santini et al., 2010), les baisses additionnelles des numérations sanguines qui accompagnent souvent le traitement doivent être surveillées et gérées avec soin. Dans d'importants essais cliniques sur l'azacitidine, 70% des patients étaient atteints de thrombocytopénie, tandis que 66% avaient un degré quelconque de neutropénie et 51% présentaient de d'anémie (VIDAZA, Monographie de produit, 2012). Selon les définitions utilisées dans la pratique clinique, les cytopénies surviennent généralement lorsque les numérations sanguines descendent en dessous des valeurs normales indiquées au tableau 2. Quoique ces seuils soient d'une utilité clinique pour dégager les cytopénies, les mesures individuelles des numérations sanguines ne constituent pas le seul facteur dont il faut tenir compte; il convient également de suivre les tendances au fil du temps des numérations sanguines afin d'identifier les patients à risque de développer une cytopénie.

Il importe que les infirmières et les patients réalisent que les cytopénies sont une conséquence prévue du traitement à l'azacitidine. Il convient de rassurer les patients que le traitement peut faire baisser les numérations dans un premier temps mais que celles-ci peuvent retourner avec le temps à leurs valeurs de départ si le patient répond favorablement au médicament (Santini et al., 2010). Il faut conseiller aux patients quand il est nécessaire de signaler leurs symptômes de cytopénie et la façon dont ils peuvent réduire le risque de complications (p. ex. infections chez les patients neutropéniques, ecchymoses/saignements chez les patients thrombocytopéniques). De plus, il est essentiel d'assurer un suivi régulier des analyses sanguines et d'utiliser en temps opportun des agents stimulant l'hématopoïèse (p. ex. érythropoïétine, facteurs de croissance hématopoïétique [G-CSF]) quand la situation clinique l'exige (Kurtin & Demakos, 2010).

Tableau 2: Définitions cliniques des numérations sanguines normales

Test	Éventail (des valeurs normales, hautes et basses)
Hémoglobine	Hommes: 130-180 g/L; femmes: 120-160 g/L
Globules blancs/leucocytes	3,5-10,5 × 10 ⁹ /L
Numération absolue des neutrophiles	1,5-8,0 × 10 ⁹ /L
Plaquettes	140-440 × 10 ⁹ /L

Note: Les éventails de valeurs normales varient légèrement selon les tests diagnostiques; ces chiffres ne sont fournis qu'à titre indicatif.

Effets gastro-intestinaux. Des effets gastro-intestinaux indésirables accompagnent fréquemment le traitement à l'azacitidine; presque la moitié des patients éprouveront des nausées, et un quart, des vomissements (VIDAZA, Monographie de produit, 2012). Ceci place l'azacitidine dans la catégorie «modérément émétogène» des agents anticancéreux; une prémédication d'antiémétiques est donc recommandée avant chaque injection (Demakos & Linebaugh, 2005; National Comprehensive Cancer Network, 2011). La constipation est également un symptôme commun puisqu'elle survient chez environ la moitié des patients traités à l'azacitidine. Il est possible que l'utilisation systématique d'antiémétiques contribue à ce taux d'incidence (Demakos & Linebaugh, 2005). Comme les effets gastro-intestinaux habituellement observés dans le cadre du traitement à l'azacitidine ne diffèrent pas grandement sur le plan des caractéristiques ou de la gestion de ceux accompagnant d'autres agents anticancéreux, les infirmières sont invitées à consulter des lignes directrices plus générales telles que celles d'Action Cancer Ontario, de l'Oncology Nursing Society ou du National Comprehensive Cancer Network pour de plus amples renseignements relativement à la gestion des effets gastro-intestinaux qui s'appliquent aux patients soignés à l'azacitidine.

Conclusions

Cette norme infirmière a été élaborée en vue de fournir une orientation clinique valable sur le counseling des patients et sur la gestion des effets indésirables aux infirmières de l'ensemble du Canada participant à l'administration du traitement à l'azacitidine aux patients atteints de SMD, que ce soit dans des cliniques d'oncologie, des centres médicaux communautaires ou d'autres contextes de pratique. La norme devra être actualisée ou révisée afin qu'elle reflète le raffinement continu des calendriers d'administration optimaux, l'évolution de notre connaissance des techniques de counseling des patients et toute nouvelle option en matière de gestion des effets indésirables. Une fois que la norme aura fait l'objet d'une utilisation clinique sur une période adéquate, il pourrait être intéressant d'étudier son incidence sur la pratique infirmière et sur l'expérience des patients. On espère que cette norme débouchera sur le rehaussement des soins aux patients sous azacitidine et sur une amélioration de leur qualité de vie et des résultats du traitement. ✕

Remerciement

Ce projet est financé par une subvention sans restrictions à l'éducation de Celgene Inc. Tous les auteurs revendiquent l'entière responsabilité de la rédaction, du contenu et de l'approbation finale du manuscrit.

Figure 4: Volume d'air dans la seringue

Application de la norme infirmière : étude de cas L'étude de cas ci-dessous s'inspire d'un cas réel (certains détails ayant été modifiés) et fournit un exemple de la manière dont la norme infirmière peut être appliquée dans la pratique.	
Récit clinique	Interventions infirmières et application de la norme
<p>M^{me} KR était une femme de 68 ans qui avait reçu un diagnostic de SMD au début de 2010. Au moment du diagnostic, son taux d'hémoglobine était de 67 g/L, sa leucocytémie était de $5,3 \times 10^9/L$ et sa numération plaquettaire, de $8 \times 10^9/L$. Sa ponction de moelle osseuse révélait de multiples anomalies cytogénétiques de haut risque et 10% de blastes. Selon l'IPSS (Greenberg et al., 1997), ces caractéristiques la plaçaient dans la catégorie de risque intermédiaire-2. Du fait de sa relative jeunesse, des anomalies cytogénétiques de haut risque et de l'absence de comorbidités significatives, son hématologue a recommandé une allogreffe de cellules souches. Après avoir consulté l'équipe de soins, elle a décidé de décliner l'allogreffe parce qu'elle s'inquiétait de ses effets secondaires et de leur incidence sur sa capacité de voyager et sur d'autres aspects de son mode de vie.</p>	<p>Il importe que l'infirmière tire profit de l'information sur les antécédents de M^{me} KR, selon les principes fondamentaux présentés dans la norme. L'anamnèse approfondie a révélé que M^{me} KR n'avait eu aucune maladie importante de toute sa vie. Après réflexion, elle était capable de faire état de sa compréhension fondamentale de son SMD acquise lors de ses rendez-vous précédents avec son hématologue. Elle n'avait jamais été hospitalisée auparavant et avait une expérience limitée de la maladie ou de l'hospitalisation d'amis ou de proches. Il lui était donc difficile de décrire ses stratégies d'adaptation en matière de santé. Il était toutefois manifeste qu'il faudrait consacrer une bonne quantité de temps à l'éducation relative à la maladie et à son traitement étant donné qu'elle préférait apprendre en posant des questions. Elle avait l'anglais comme première langue, ce qui ne posait pas obstacle à son apprentissage. Son principal soutien venait de sa mère qui vivait avec elle et qui l'accompagnait à ses visites cliniques; il était donc important d'inclure celle-ci dans toutes les séances d'enseignement prodiguées à M^{me} KR.</p>
<p>Le traitement à l'azacitidine de M^{me} KR a débuté en avril 2010. Elle recevait à cette époque des transfusions plaquettaires deux fois par semaine et des culots globulaires une fois par semaine. Elle a eu des hématomes de grande taille aux points d'injection de l'azacitidine. L'un d'entre eux s'est infecté, et on y constatait de la cellulite de sévérité moyenne.</p>	<p>Il importe que l'infirmière connaisse bien les réactions au point d'injection de l'azacitidine (tels que décrites dans la section « réduire les effets indésirables » de la norme) et qu'elle fasse la distinction entre un site infecté et une réaction prévue afin que l'infection soit traitée avec les antibiotiques appropriés. Les infirmières doivent présenter—puis renforcer—les conseils visant à minimiser les risques de réactions au point d'injection, tel que d'éviter l'emploi de lotions ou le port de vêtements trop ajustés près du point d'injection. Tel que mentionné dans la section de la norme concernant le counseling, il est primordial que les infirmières soulignent la prévisibilité des cytopénies associées au traitement durant les quelques cycles initiaux. Il était donc important que les infirmières œuvrant auprès de M^{me} KR la rassurent que la baisse de ses numérations sanguines était fort probablement transitoire et qu'elle pouvait être prise en charge. De plus, elles l'encourageaient à conserver espoir et optimisme face à son traitement.</p>
<p>Après deux cycles de traitement à l'azacitidine, M^{me} KR s'est libérée de sa dépendance transfusionnelle et s'est remise à voyager. Elle a poursuivi ses cycles mensuels d'azacitidine et a éprouvé deux ou trois complications infectieuses, y compris un zona et une pneumonie.</p>	<p>Tel qu'indiqué dans la section de la norme sur les effets indésirables, les infirmières doivent instruire les patients sur les signes d'infection à signaler afin que ceux-ci soient traités précocement et minimiser ainsi la morbidité associée. M^{me} KR a alerté son équipe de soins et a ainsi reçu un traitement précoce; elle n'a donc éprouvé ni de douloureuse névralgie postherpétique ni les complications graves de la pneumonie.</p>
<p>Son médecin continuait de recommander une allogreffe de cellules souches mais M^{me} KR a maintenu son refus.</p>	<p>En conformité avec le thème « Consentement éclairé » de la norme sur le counseling, les infirmières administrant les injections à M^{me} KR ont insisté sur le fait que l'azacitidine peut modifier le cours du SMD, mais qu'elle ne peut le guérir et que la greffe demeure la seule option de traitement pouvant éventuellement mener à la guérison. Du fait de la nature à haut risque de sa maladie, les chances que son SMD évolue vers la leucémie aiguë étaient plutôt fortes. Les infirmières doivent comprendre qu'il peut être difficile de présenter cette information aux patients sans manifester trop d'insistance. L'objectif est de développer une appréciation des inquiétudes et des motifs des patients et de les soutenir dans leurs choix en leur fournissant les meilleurs renseignements et soins possibles.</p>
<p>En novembre 2010, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire de M^{me} KR ont commencé à baisser et elle a eu de nouveau besoin de transfusions.</p>	<p>Tout naturellement, M^{me} KR et sa mère étaient extrêmement bouleversées car elles réalisaient que la maladie continuait d'évoluer. Elles avaient toutes deux besoin de l'appui émotionnel des infirmières, particulièrement la mère de M^{me} KR.</p>
<p>En janvier 2011, une ponction de la moelle osseuse a révélé que son SMD s'était transformé en leucémie aiguë avec 50% de blastes. Atteinte d'une pneumonie, elle a été admise à l'hôpital au début de 2011 et a reçu deux traitements de chimiothérapie d'induction. Sa leucémie n'a pas répondu au traitement et elle est décédée au cours de l'été 2011.</p>	
Résumé	
<p>Principaux résultats cliniques et relatifs au mode de vie du traitement à l'azacitidine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exigences transfusionnelles moindres • Capacité à voyager et à jouir d'une meilleure qualité de vie 	<p>Principales interventions infirmières :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse approfondie de la patiente • Évaluation du niveau et des méthodes pédagogiques qui conviennent • Prise en compte de la famille et des priorités en matière de mode de vie • Détermination et gestion des effets indésirables • Conseils continus relativement aux options de traitement

RÉFÉRENCES

- Association canadienne des infirmières en oncologie/ Canadian Association of Nurses in Oncology. (2006). *Normes de pratique et compétences pour l'infirmière spécialisée en oncologie*.
- Balducci, L. (2006). Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: Impact on outcomes and quality of life. *Cancer*, 106(10), 2087-2094.
- Bartenstein, M. & Deeg, H.J. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation for MDS. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(2), 407-422.
- Bennett, J. M. (2000). World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *International Journal of Hematology*, 72(2), 131-133.
- Buckstein, R., Jang, K., Friedlich, J., Zhang, L., Reis, M., Chesney, A., & Wells, R. A. (2009). Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: A retrospective study of 322 bone marrows. *Leukemia Research*, 33(10), 1313-1318.
- Buckstein, R., Yee, K., & Wells, R.A.; Canadian Consortium on Evidence-based Care in MDS. (2011). 5-Azacytidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline. *Cancer Treatment Reviews*, 37(2), 160-167. Epub 2010 Jun 29.
- Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kantarjian, H., Pinto, A., Schiffer, C.A., Nimer, S.D., ... Greenberg, P.L. (2000). Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 96(12), 3671-3674.
- Demakos, E.P. & Linebaugh, J.A. (2005). Advances in myelodysplastic syndrome: Nursing implications of azacitidine. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 9(4), 417-423.
- Fenaux, P., Mufti, G.J., Hellström-Lindbert, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A., ... Silverman, L.R., for the International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. (2009). Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*, 10(3), 223-232.
- Gore, S. (2004). Classification, treatment goals, and management principles for myelodysplastic syndromes. *Cancer Control*, 11(6 suppl), 3-6.
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., ... Bennett, J. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89(6), 2079-2088.
- Greenberg, P., Tuechler, H., Schanz, J., Sole, F., Bennett, J.M., Garcia-Manero, G., & Haase, D. (2011). Revised international prognostic scoring system (IPSS-R), developed by the international prognostic working group for prognosis in MDS (IWG-PM). *Leukemia Research*, 35(s6), Abstract 14.
- Haase, D., Germing, U., Schanz, J., Pfflstoker, M., Hildebrandt, B., Kundgen, A., ... Steidl, C. (2007). New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2,124 patients. *Blood*, 110(13), 4385-4395.
- Kindwall-Keller, T., & Isola, L.M. (2009). The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, 43(8), 597-609. Epub 2009 Mar 2.
- Kurtin, S., & Demakos, E.P. (2010). An update on the treatment of myelodysplastic syndromes. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(3), E29-E44.
- Kurzrock, R. (2002). Myelodysplastic syndrome overview. *Seminars in Hematology*, 39(3, Suppl. 2), 18-25.
- List, A.F., Vardiman, J., Issa, J-P. J., & DeWitte, T.M. (2004). Myelodysplastic syndromes. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 297-317.
- National Cancer Institute. (2011). *FDA Approval for Azacitidine*. Retrieved from www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-azacitidine
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2011). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes*. V.2. Retrieved from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
- Pardo, G., Boutwell, C., Conner, J., Denney, D., & Oleen-Burkey, M. (2010). Effect of oral antihistamine on local injection site reactions with self-administered glatiramer acetate. *Journal of Neuroscience Nursing*, 42(1), 40-46.
- Platzbecker, U., Aul, C., Ehninger, G., & Giagounidis, A. (2010). Reduction of 5-azacitidine induced skin reactions in MDS patients with evening primrose oil. *Annals of Hematology*, 89(4), 427-428. Epub 2009 Aug 28.
- Santé Canada. Sommaire des motifs de décision portant sur PrVIDAZA^{mc} (2010). Récupéré de http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2010_vidaza_127108-fra.php
- Santini, V., Fenaux, P., Mufti, J., Ellström-Lindbert, E., Silverman, L.R., List, A., ... Beach, C.L. (2010). Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *European Journal of Haematology*, 85(2), 130-138.
- VIDAZA® (azacitidine for injection) Product Monograph. Celgene Inc., Mississauga, Ontario, Canada; May 17, 2012.