

Apport du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance au sein d'un centre de lutte contre le cancer : Exemple des hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie

J. Rocquain¹, M.J. Jean-Pastor¹, M.J. Mozziconacci², T. Prebet³, A. Charbonnier³, N. Vey³, S. Duran⁴

1. Centre régional de pharmacovigilance Marseille-Provence - Hôpital Salvator, 249, bd Sainte-Marguerite - 13009 Marseille.

2. laboratoire de biopathologie, 3. Service d'onco-hématologie, 4. Service Pharmacie - Institut Paoli-Calmettes, 232, bd Sainte-Marguerite - 13009 Marseille.

Introduction

La pharmacovigilance (PV), qui a pour objet la surveillance des effets indésirables (EI) des médicaments est complexe en cancérologie du fait d'un **index thérapeutique étroit**. La iatrogénie en oncologie est très hétérogène, les toxicités peuvent être immédiates ou survenir plusieurs années après la fin du traitement. C'est notamment le cas des **hémopathies myéloïdes chimio-induites**. Ces dernières années, l'utilisation de plus en plus large de la chimiothérapie et l'amélioration du pronostic de bon nombre de néoplasies expliquent l'augmentation de leur incidence. L'objectif de ce travail est d'**améliorer les déclarations des EI graves des anticancéreux**, en mettant en place une **collaboration étroite entre pharmacien hospitalier et médecin oncologue**.

Matériel et Méthodes

- Organisation d'un **recueil systématique** des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et syndromes myélodysplasiques (SMD) chimio-induits lors des **Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)**.
- Analyse des **dossiers médicaux informatisés** : renseignement des chimiothérapies administrées, de leurs durées, des délais d'apparition de l'EI et des altérations cytogénétiques observées.

Résultats

Sexe Age	NEOPLASMIE PRIMITIVE	TRAITEMENTS	Nbre Cures	Alkylants	Inhibiteurs de Topo-Isomérase II	Radio-thérapie	DELAI SURV. EI (Années)	HEMOPATHIES SECONDAIRES	ANOMALIES CYTOGENETIQUES
F78	Adéno-carcinome Anal	5-FLUOROURACILE CARPOPLATINE	Inconnu	X		X	3	LAM-6	Caryotype complexe avec anomalies du 5 et 7 et Trisomie 8
H61	Maladie de Hodgkin	VINCRIStINE BLEOMYCINE DOXORUBICINE VINBLASTINE CHLORMETHINE VINDESINE ETOPOSIDE	2 5 4 4 2 3 1	X	X	X	8,8	AREB-1	Absente puis Trisomie 21
F30	Maladie de Hodgkin	DOXORUBICINE BLEOMYCINE VINCRIStINE DACARBAZEPINE	6 6 6 6	X	X	X	2,6	LAM-4	t(9;11)
M68	Poumon	CARPOPLATINE VINORELBINE	6	X		X	2,9	LAM-4	Caryotype complexe avec monosomies 18 et 20
F65	Poumon	DOCETAXEL CISPLATINE VINORELBINE	2 >2 Inconnu	X		X	3,3	LAM-4	Trisomie 8
F56	Sarcome de l'oreillette	IFOSFAMIDE DOXORUBICINE	6 6	X	X		2,3	SMD Indéterminé	t(3;21) monosomie 7
F45	Sein	EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE 5-FLUOROURACILE DOCETAXEL METHOTREXATE IT TRASTUZUMAB	3 3 4 4 30 17	X	X	X	2,7	AREB-2	Caryotype complexe avec délétion 7q et monosomie 5
F59	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE DOCETAXEL TRASTUZUMAB	3 3 3 3	X	X	X	1,4	LAM-0	t(1;11)(p32;q23)
F50	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE ANASTRAZOLE	6 6 6	X	X	X	2	LAM-2	t(8;21)(q22;q22)

Sexe Age	NEOPLASMIE PRIMITIVE	TRAITEMENTS	Nbre Cures	Alkylants	Inhibiteurs de Topo-Isomérase II	Radio-thérapie	DELAI SURV. EI (Années)	HEMOPATHIES SECONDAIRES	ANOMALIES CYTOGENETIQUES
F65	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE DOCETAXEL LETROZOLE ANASTRAZOLE FULVESTRANT	3 3 3 3	X	X	X	2,2	LAM-3	t(15;17) et anomalie du chromosome 6
F43	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE TRASTUZUMAB	4 4 4 4	X	X	X	2	LAM-4	t(11;19)
F66	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE AROMASINE	6 6 6 6	X	X	X	7	LAM-5	t(9;11) et anomalie du chromosome 4
F38	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE	4 4 4 4	X	X	X	4	LAM-5	Caryotype complexe avec délétion 11q et anomalies chromosomes 1, 6 et 10
F40	Sein	EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAXOTERE LETROZOLE	4 4 4 4	X	X	X	1	LAM-5	Trisomie 8 et t(1;11)
F72	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE	6 6 6 6	X	X	X	1,6	LAM-5	t(8;16)
F65	Thymome	CYCLOPHOSPHAMIDE DOXORUBICINE CISPLATINE	4 4 4	X	X	X	2	LAM-2	Caryotype complexe avec délétions 5q et 7q
F47	Uterus	CISPLATINE	3	X		X	1,4	LAM-3	t(15;17)

AREB 1 et 2

Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes selon classificaion OMS des syndromes myélodysplasiques. LAM selon classification FAB.

- 17 observations sur une durée de 12 mois : 14 LAM (sur 120 traitée par an) et 3 SMD.
- Délai moyen d'apparition de l'EI : 3 années après le début du traitement de la néoplasie primitive (1 à 8,8 années).
- Cancers primitifs majoritaires : cancers du sein (9) ; cancer du poumon (2) ; maladie de Hodgkin (2).
- **100 % des patients ont reçu des agents alkylants associés dans 78 % des cas à des inhibiteurs de topoisomères II** (potentiels leucémogènes largement documentés).
- Anomalies cytogénétiques diverses avec 4 **anomalies typiques des alkylants** ; perte partielle ou totale des chromosomes 5 et/ou 7.

Discussion / conclusion

L'organisation mise en place **entre médecin oncologue et pharmacien hospitalier**, ainsi que l'**informatisation du dossier patient et du circuit du médicament** ont permis, d'une part, de collecter les données nécessaires aux **déclarations de PV** et, d'autre part, d'être exhaustif dans les cas signalés (le taux de **LA secondaires** retrouvé dans cette étude correspond aux données recensées dans la littérature : 10 à 20%). L'évaluation du risque des hémopathies chimio-induites est complexe en raison de leurs **longs délais d'apparition** et de l'association de plusieurs agents potentiellement leucémogènes (**polychimiothérapie et radiothérapie**). Pour mieux analyser ce risque, il serait nécessaire de surveiller sur une période prolongée un grand nombre de malades traités, et de **mettre en place un registre recensant tous les cas d'hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie**. Ce registre permettrait une meilleure appréciation du rapport bénéfice/risque des anticancéreux notamment des plus récents, ainsi qu'une meilleure information des malades.