

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDE SPÉCIALISÉE  
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu le 19 mars 2010

par M. Julien Rocquain  
né le 7 octobre 1982

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

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

----oOo----

**Apports du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance  
au sein d'un centre de lutte contre le cancer :  
Exemple des hémopathies myéloïdes induites  
par les chimiothérapies anticancéreuses**

----oOo----

**JURY**

Président : Madame le Pr Diane Braguer

Membres : Madame le Pr Sylvie Hansel

Madame le Dr Véronique Gelsi-Boyer

Madame le Dr Marie-Josèphe Jean-Pastor

Madame le Dr Ségolène Duran

Co-directeur

Co-directeur



**27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05**  
**Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12**

**ADMINISTRATION :**

Doyen : P. VANELLE

Vice-Doyens : F. DIGNAT-GEORGE, P. CHARPIOT, H. PORTUGAL

Chargés de Mission : P. GALLICE, A. NICOLAY, F. DEVRED

Doyens honoraires : J. REYNAUD, P. TIMON-DAVID

Professeurs émérites : G. BALANSARD, C. BRIAND, J. MALDONALDO, J. SAMPOL, P. TIMON-DAVID

Professeurs honoraires : A. ARNOUX, J. BARBE, J. CATALIN, A. CREMIEUX, A. CREVAT, B. CRISTAU, G. DUMENIL, A. DURAND, D. GARCON, A. GAYTE-SORBIER, M. JALFRE, J. JOACHIM, M. LANZA, F. LUCCIONI, A-M. PAULI, P. REGLI, J-C. SARI, J-C. SOYFER, A. VIALA, G. VIALA

Chef des Services Administratifs : Mme F. GAUREL

Chef de Cabinet : Mme M. HERMEL

Responsable de la Scolarité : Eric ABELA

**PROFESSEURS :**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Ph. CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

J-P. BORG

BIOPHYSIQUE

V. PEYROT  
H. KOVACIC

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

H. PORTUGAL

CHIMIE GENERALE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES – PHYSICOCHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT

P. GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

P. RATHELOT

CHIMIE ORGANIQUE

P. VANELLE

	T. THERME
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	Y. BARRA
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme F. DIGNAT-GEORGE Mme L. CAMOIN-JAU Mme F. SABATIER
MICROBIOLOGIE	J-M. ROLAIN
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE GENERALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme N. AZAS-KREDER
PHARMACIE CLINIQUE	Mme D. BRAGUER
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	J-P. REYNIER Ph. PICCERELLE
PHARMACODYNAMIE	Mme PISANO
PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE	Mme E. OLLIVIER
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	A. ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	B. LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme F. GRIMALDI

**PROFESSEURS ASSOCIES À TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.) :**

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme A-M PENET-LOREC
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. LAMBERT
CHIMIE GENERALE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	T. ATHUYT
DROIT PHARMACEUTIQUE OFFICINAL ET GESTION DE LA PHARMAFAC	J.B. GRASSI
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALES	J.P. CALLISSI

**MAITRES DE CONFERENCES :**

MICROBIOLOGIE	Mme H. GUIRAUD-DAURIAC Mme M. LAGET Mlle J. CHEVALIER M. DE MEO Mme A. DAVIN-REGLI Mlle V. ROUX
---------------	--

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	P. COLSON A. BARLATIER R. CALAF Mme D. JOURDHEUIL-RAHMANI T. AUGIER E. LAMY Mme A. BERTAUD Mme C. CERINI
BIOPHYSIQUE	R. GILLI Mme O. RIMET-GASPARINI Mme P. BARBIER Mme A.M. CHAUVET-MONGES F. DEVRED Mlle M. CARRE G. BREUZARD
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme M.D. STEINMETZ-RASCOL Mme A. FAVEL Mme J. MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE	Mme C. ARFI J. KALOUSTIAN Mme E. SCHREIBER Mme B. ALBANESE Mme C. DEFOORT A. NICOLAY Mme C. ODDOZE Mme E. SASTRE
CHIMIE GENERALE	A. BLANC J-M. MIANE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	A. MAHAMOUD
CHIMIE ORGANIQUE ET PHARMCEUTIQUE	A. GELLIS A. VAILLE M. CROZET C. CURTI P. VERHAEGHE
CHIMIE THERAPEUTIQUE	P. BROUANT J.P. REBOUL Mme S. FRANCO-ALIBERT Mme C. DUCROS
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	E. SEREE PACHA Mme V. REY-BOURGAREL
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme N. BARDIN Mlle D. ARNOUX
HYDROLOGIE, MOLYSMOLOGIE AQUATIQUE	Mlle C. DIANA

NUTRITION ET DIETETIQUE

L. TCHIAKPE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE GENERALE, HYGIENE  
ET ZOOLOGIE

Mme F. DELMAS  
Mme C. DI GIORGIO  
A DUMETRE  
Mme M. CASANOVA

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

P. PRINDERRE  
E. CAUTURE  
Mme V. ANDRIEU  
Mme M-P. SAVELLY-BOUKHALED

PHARMACODYNAMIE

Mme S. MOUTERDE-MONJANEL  
Mlle A.M. SCOTTO DI TELLA  
B. GUILLET

PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE

R. ELIAS  
Mme V. MAHIOU-LEDDET  
Mlle S.S. BUN  
Mme B. BAGHDIKIAN

PHYSIOLOGIE

Mme S. LORTET  
Mme E. MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

H. BUN  
C. AUBERT  
J. CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

P-H. VILLARD  
S. HONORE  
Mme C. SOLAS-CHESNEAU  
Mme A. ESTEVE

**A.H.U. :**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme E. LOMBARD

CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. MONTANA

HEMATOLOGIE IMUNOLOGIE

R. LACROIX

**A.T.E.R :**

BIOPHYSIQUE

C. BRAULT

CHIMIE GENERALE – PREVENION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES, PHYSICOCHIMIE DE  
L'ENVIRONNEMENT

D. BERGE-LEFRANC

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

A. LEROYER

PHARMACODYNAMIE

Mlle N. FRANCES

**MONITEURS :**

**CHARGES DE COURS A LA FACULTE :**

Madame N. AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur P. BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame M-C. BONGRAND, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame M. BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur G. CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame N. FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame S. GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame P. MELE, Pharmacien Inspecteur Régional

Madame C. PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur A. RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur J-M SCHNEIDER, Pharmacien Biologiste-Praticien hospitalier

Monsieur B. TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mise à jour le 30 octobre 2009

*L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

**Madame le Pr Diane Braguer**

*Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et je vous en remercie. Il y a plus de quatre ans, dans votre service à l'hôpital de la Timone, je faisais mes premiers pas d'interne... c'est ce stage qui a confirmé mon attirance pour l'étude de la cancérologie. J'espère que ce travail, associant cancérologie et pharmacie hospitalière, répondra aux qualités que vous exigez de la part d'un futur pharmacien hospitalier.*

**Madame le Pr Sylvie Hansel**

*Je vous remercie pour votre participation à ce jury et j'espère que la qualité de ce travail sera conforme à vos attentes.*

**Madame le Dr Véronique Gelsi-Boyer**

*Je suis heureux que tu aies accepté de participer à ce jury de thèse. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés quotidiennement et de partager ta passion, l'onco-hématologie. Je te remercie pour tes encouragements et tes conseils. Ils seront d'autant plus les bienvenus dans quelques mois, quand ce sera la soutenance de la thèse de sciences...*

**Madame le Dr Marie-Josèphe Jean-Pastor**

*Je vous remercie pour votre précieuse aide qui m'a permis de réaliser ce travail. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour la patience dont vous avez fait preuve lors du semestre que j'ai passé dans votre service... j'ai beaucoup appris à vos côtés et je tenais sincèrement à vous remercier. Merci encore de m'avoir codirigé pour ce mémoire.*

**Madame le Dr Ségolène Duran**

*Je te remercie pour l'enthousiasme que tu as amené dans la réalisation de ce mémoire et ce, malgré un emploi du temps du temps chargé. C'est un plaisir d'avoir travaillé à tes côtés et j'espère que cette étude n'est qu'un début et pourra être poursuivie...*

**Monsieur le docteur Norbert Vey,**

*Je vous remercie pour votre disponibilité, pour vos remarques sur la rédaction de ce mémoire et pour l'intérêt que vous avez porté sur ce travail.*

**Madame le docteur Marie-Joelle Mozziconacci,**

*Je te remercie d'avoir apporté un regard critique et constructif sur ce travail. Merci pour ton soutien dans la réalisation de ce mémoire ainsi que pour tes précieux conseils. C'était une bonne répétition car le plus difficile est peut-être à venir...*

**Monsieur le docteur Daniel Birnbaum,**

*Merci de m'avoir permis de concilier à la fois le DES de pharmacie hospitalière et mon cursus M2/thèse de sciences dans votre laboratoire. Dans peu de temps déjà, ce sera le tour de la thèse de sciences...*

*A tous ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler...*

*À l'équipe du Laboratoire d'oncologie moléculaire,*

*A toutes ces précieuses rencontres au sein de l'Institut Paoli-Calmettes, au centre régional de pharmacovigilance, à la pharmacie de l'hôpital Sainte Marguerite et de la Timone... qui m'ont permis de passer 4 années d'internat inoubliables...*

*A mes amis marseillais, néo-marseillais ou marseillais de passage, Fabien, Stéphane, Sonia...*

*A mes amis du « groupe », Doudou, Max, Guigui, Jéré, Pépé, tite Marion, la Marie...*

*A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui me sont chers...*

**À mes grands parents,**

*Merci tout simplement d'être là...*

**A mon père, ma mère et mon petit frère,**

*Malgré la distance, vous avez toujours été présents pour me soutenir, dans les bons et les mauvais moments...*

*Je vous dédie tout particulièrement cette thèse.*

# SOMMAIRE

---

## INTRODUCTION

### I. PHARMACOVIGILANCE ET RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

- A. La pharmacovigilance française en 2010
  - 1. Généralités, définitions, méthodes ..... 15
  - 2. Législation et historique de la pharmacovigilance française ..... 24
  - 3. L'organisation du système de pharmacovigilance français..... 27
- B. L'importance de la pharmacovigilance dans le système de santé actuel
  - 1. Généralités..... 32
  - 2. La surveillance des effets indésirables avant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ..... 35
  - 3. Rôle du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance..... 39

### II. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ET CANCERS SECONDAIRES

- A. Généralités..... 43
- B. Localisation clinique des cancers secondaires ..... 44
- C. Les anticancéreux impliqués dans la survenue de cancers secondaires..... 45
  - 1. Les alkylants..... 45
    - a) Les Moutardes à l'azote ..... 46
    - b) Les Aziridines ..... 47
    - c) Les Nitrosurées..... 47
    - d) Les dérivés du platine..... 47
    - e) Les autres..... 47
  - 2. Les inhibiteurs de topoisomérase II ..... 47
    - a) Les anthracyclines ..... 48
    - b) Les autres intercalants inhibiteurs de topoisomérase II ..... 48
    - c) Les épipodophyllotoxines ..... 48

### III. LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES ET LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES SECONDAIRES AUX CHIMIOThERAPIES

- A. Généralités sur les hémopathies myéloïdes..... 49
- B. Les hémopathies myéloïdes secondaires à l'administration de chimiothérapie
  - 1. Généralités..... 54
  - 2. Hémopathies myéloïdes induites par les alkylants..... 56
  - 3. Hémopathies myéloïdes induites par les inhibiteurs de topoisomérase II ..... 57

C. Les anomalies génétiques rencontrées dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites	
1. Importance de la cytogénétique dans le diagnostic des HM-t.....	58
2. Les anomalies moléculaires décrites dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites .....	66
D. Intérêts de l'étude des hémopathies myéloïdes chimio-induites.....	68

#### IV. LA PHARMACOVIGILANCE DES HEMOPATHIES MYELOIDES CHIMIO-INDUITES AU SEIN D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

A. L'apport du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance dans un centre régional de lutte contre le cancer.....	70
B. La pharmacovigilance des hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie sur une année au sein d'un CRLCC .....	73
1. Matériel et méthodes .....	73
2. Résultats .....	75
3. Discussion .....	82

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	87
-------------------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	95
---------------	----

# SIGLES ET ABRÉVIATIONS

---

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
- CBU : Contrat de bon usage
- CRLCC : Centre régional de lutte contre le cancer
- CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
- CSP : Code de la santé publique
- EI : Effets indésirables médicamenteux
- EMA (*European Medicines Agency*) : Agence européenne des médicaments
- GFM : Groupe francophone des myélodysplasies
- HAS : Haute autorité de santé
- HM : Hémopathie myéloïde
- HM-t : Hémopathie myéloïde induite par une chimiothérapie (*therapy-related*)
- LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- LEEM : Les entreprises du médicament
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PGR : Plan de gestion des risques
- PSUR (*Periodic Safety Update Report*) : Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance
- PUI : Pharmacie à usage intérieur
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit **ou** Réunion de concertation pluridisciplinaire
- SMD : Syndrome myélodysplasique
- URC : Unité de reconstitutions centralisées des chimiothérapies

# INTRODUCTION

---

L'amélioration de la sécurité d'emploi du médicament est l'un des objectifs principaux du système de santé actuel. Ces vingt dernières années, une véritable explosion du nombre de médicaments commercialisés a été observée et il existe aujourd'hui selon l'OMS, pas moins de 100.000 spécialités pharmaceutiques sur le marché mondial. En France, le nombre de médicaments commercialisés était en 2008 d'environ 10.600 présentations médicamenteuses correspondant à 5.200 molécules pharmaceutiques (LEEM, 2010).

Chaque année en France, plus de 130.000 hospitalisations et 10.000 décès seraient dus à un effet indésirable (EI) médicamenteux (Pouyanne et al, 2000). 1.300.000 patients présenteraient un EI en cours d'hospitalisation (Imbs et al, 1999). Les coûts engendrés par ces EI occupent une place non négligeable dans les dépenses d'un établissement de santé et ils sont plus importants pour certaines spécialités, notamment pour la cancérologie dont le prix moyen de l'EI a été estimé à 5 000 € (Lapeyre-Mestre, 1997).

Garantir la sécurité des patients par une meilleure gestion du risque lié à l'utilisation des médicaments est un enjeu essentiel de santé publique. La pharmacovigilance consiste en la surveillance et la prévention du risque d'EI, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments dans le cadre de leur commercialisation. Elle est complexe, vu le nombre de spécialités pharmaceutiques utilisées dans les diverses disciplines médicales et le nombre de protagonistes intervenant dans notre système de santé.

Le pharmacien hospitalier occupe une place centrale dans la sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital ainsi que dans l'organisation du système de pharmacovigilance des établissements de santé. Dans un contexte général d'amélioration de la qualité des soins, de la

prise en charge du patient et de la maîtrise des dépenses de santé, l'impact du pharmacien à l'hôpital peut être déterminant.

La iatrogénie est susceptible de concerner toutes les classes médicamenteuses mais lorsqu'il s'agit d'anticancéreux les conséquences sont souvent sévères. Les agents cytotoxiques présentent un index thérapeutique étroit, les EI sont majeurs et s'adressent à des patients fragilisés. La toxicité immédiate des cytotoxiques est bien décrite et connue depuis de nombreuses années, ce n'est pas toujours le cas des toxicités tardives.

En France, plus d'un patient sur deux survit au-delà de cinq ans après avoir été atteint d'un cancer (Bossard et al, 2007). Les patients sont soumis à l'ensemble des risques de complications des anticancéreux dont certaines peuvent apparaître plusieurs années après la fin du traitement. Il est devenu ainsi capital d'évaluer les complications tardives de ces traitements.

Les cancers secondaires sont considérés comme les complications les plus graves des traitements anticancéreux parce qu'ils sont grevés d'un taux de mortalité élevé. Les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques induits par les chimiothérapies anticancéreuses représentent les cancers secondaires les plus fréquents. Leurs incidences sont en augmentation et varient selon différents paramètres, notamment la nature des chimiothérapies et le type de néoplasie primitive traitée. Elles sont estimées, par exemple, entre 1 et 5% pour les cancers du sein (Leone et al, 2009). Leurs médianes de survie sont d'environ 10 mois et leurs survies à 5 ans sont de 15% (Abdelhameed et al, 2008).

Il est ainsi devenu important de suivre au long terme les patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses afin de mieux connaître les facteurs de risque liés à l'apparition de ces hémopathies myéloïdes secondaires et d'évaluer plus efficacement la balance bénéfice-risque des traitements anticancéreux utilisés.

En France, la notification par les professionnels de santé d'un EI grave ou inattendu est obligatoire (décret n°95-278 du 13 mars 1995). Néanmoins, le système actuel de pharmacovigilance est affecté d'un taux élevé de sous notification des EI : seulement 6 à 10% des effets indésirables seraient déclarés (Lopez-Gonzalez et al, 2009).

Les EI les plus sévères surviennent généralement à l'hôpital et une proportion importante d'EI est à l'origine d'hospitalisations. La « pharmacovigilance hospitalière » doit être la plus efficace possible afin d'exercer une mission d'alerte et de veille sanitaire. L'apport du pharmacien hospitalier ne consiste pas seulement à déclarer les effets indésirables médicamenteux. Son rôle dans la centralisation des notifications d'EI et dans le recueil d'informations sur la sécurité d'utilisation du médicament est actuellement essentiel à l'optimisation de la pharmacovigilance au sein d'un établissement de santé.

L'objectif de ce mémoire est double : étudier l'incidence et les facteurs de risque des hémopathies myéloïdes induites par les chimiothérapies anticancéreuses et constituer une réflexion sur l'apport du pharmacien hospitalier dans l'amélioration des notifications d'effets indésirables graves survenant en oncologie.

Dans ce mémoire, nous développerons dans une première partie les aspects et enjeux de la pharmacovigilance dans le système de santé actuel ainsi que le rôle du pharmacien hospitalier dans l'optimisation de la sécurisation de l'utilisation du médicament.

Dans une deuxième et troisième parties, nous verrons les connaissances actuelles sur les traitements anticancéreux leucémogènes et sur les hémopathies myéloïdes qu'ils sont susceptibles d'induire.

La dernière partie concernera les résultats de l'étude réalisée dans un centre de lutte contre le cancer sur l'incidence de ces effets indésirables graves. Les apports du pharmacien hospitalier dans la pharmacovigilance de ce type de toxicité seront discutés.

# I. PHARMACOVIGILANCE ET RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

---

## *A. La pharmacovigilance française en 2010*

### **1. Généralités, définitions, méthodes**

#### ➤ **Effets pharmacologiques et effets secondaires d'un médicament :**

La définition européenne du médicament est précisée dans la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004. En France, une transposition de ce texte en Droit national a été effectuée par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 qui a modifié l'article L. 5111-1 du code de la santé publique :

"On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique."

Un médicament constitue très schématiquement une balance entre des bénéfices en rapport avec ses propriétés thérapeutiques, et des risques qui sont ses propriétés secondaires, parfois délétères pour le patient. Trois types d'effets produits par un médicament sur l'organisme sont classiquement distingués :

(1) Les effets pharmacodynamiques : ils caractérisent l'action du principe actif. Ce sont les effets recherchés lors de l'administration du produit, autrement dit les effets thérapeutiques. Les effets pharmacodynamiques se produisent aux variations de réponse près, chez tous les sujets. Certains de ces effets peuvent être sans importance pour l'utilisation clinique : on parlera alors d'effets latéraux ou secondaires.

(2) Les effets toxiques: ils sont consécutifs à la prise volontaire de doses excessives (suprathérapeutiques) du médicament. Ils font l'objet de la toxicovigilance, une surveillance dépendant des Centres Antipoison.

(3) **Les effets indésirables (EI)** (décret n°95-278 du 13.03.95) : il s'agit de manifestations nocives, non désirées, survenant chez un patient traité ou ayant été traité par un médicament et attribuées à ce dernier. Il convient de noter qu'un effet secondaire et EI n'ont pas la même signification : un EI est un effet secondaire néfaste, qui porte atteinte à la santé du patient. Les EI surviennent de manière imprévisible chez certains sujets lors d'utilisation de posologies recommandées du médicament. Leur fréquence peut s'accroître lors d'associations médicamenteuses ou lors d'un mésusage d'un médicament.

Le mésusage est défini comme l'usage inapproprié d'un médicament, en dehors des indications validées lors de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou par rapport aux données de référence, exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif. Sont notamment considérées comme des données de référence et de « bon usage du médicament » le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les recommandations de bonnes pratiques de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) et de la Haute Autorité de Santé (HAS), les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR), les fiches de transparence, les recommandations médicales opposables (RMO) et la littérature scientifique.

Contrairement à un effet indésirable, un événement indésirable est défini comme toute manifestation inopportune survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament.

On peut classer les effets indésirables en fonction de leur gravité : un **effet indésirable grave** est caractérisé par un des facteurs de gravité suivant : le décès ; la mise en jeu du pronostic vital, une invalidité ou une incapacité permanente ; une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, ou enfin une anomalie ou une malformation congénitale (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique). Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

Parallèlement, selon leur catégorie, on distingue **quatre types d'effets indésirables** (Royer, 1997) :

- **Type A** (pour « Augmented ») : il s'agit d'un effet attendu découlant directement des propriétés pharmacologiques. Il est dose-dépendant, fréquent et rarement grave. Un effet indésirable de type A est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

- **Type B** (pour « Bizarre ») : effet souvent inattendu sans lien direct avec les propriétés pharmacodynamiques du médicament, généralement d'origine allergique, non dose-dépendant, rare et souvent grave.

- **Type C** (pour « Continuous ») : effet survenant après administration prolongée. La tolérance, la pharmacodépendance et l'effet rebond sont des effets de type C.

- **Type D** (« Delayed ») : effet tardif. On classe dans cette catégorie les effets carcinogènes, tératogènes et tout effet indésirable sur la reproduction.

➤ **Définition de la pharmacovigilance :**

Selon la définition de l’OMS, la pharmacovigilance est une science ou un ensemble d’activités relatives à la **détection**, à la **compréhension**, à l’**évaluation**, et à la **prévention** des risques d’effets indésirables, potentiels ou avérés, liés au médicament mis sur le marché.

La pharmacovigilance remplit donc quatre missions essentielles :

(Edwards, 1997)

- la **détection** le plus rapidement possible des effets indésirables ;
- la **compréhension** des effets indésirables : mécanisme physiopathologique, facteurs de risque ;
- l’**évaluation du rapport bénéfice/risque** de différents médicaments dans le traitement d’une affection donnée ;
- et la **prévention** par diffusion d’informations aux professionnels de santé dans le souci d’optimisation de la prescription médicale et du bon usage du médicament, avec mise à jour de l’information connue.

La pharmacovigilance doit, dans un premier temps, **recueillir et valider les données**.

Pour remplir ses missions, la pharmacovigilance fait appel à deux méthodes :

(Imbs et Welsch, 2007)

- la notification spontanée
- la pharmacoépidémiologie

## ➤ Les méthodes de pharmacovigilance :

**La notification spontanée** est une méthode de recueil par centralisation des effets indésirables à l'échelon d'une population (région ou pays). L'observateur fait part de son observation à une structure de surveillance locale appelée en France les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

La notification par les professionnels de santé d'un EI grave ou inattendu est **obligatoire** en France (cf. p25). Cette méthode reste l'outil de base en pharmacovigilance et repose sur le volontariat des professionnels de santé. Elle ne fournit aucun renseignement sur la totalité de la population exposée et ne permet pas de calcul de fréquence pour un effet indésirable donné. La sous-notification constitue sa principale limite. Les avantages et inconvénients de cette méthode sont résumés dans le tableau n°1 (p20).

Les effets indésirables collectés par les CRPV sont saisis dans une base de données nationale appelée **Base Nationale de Pharmacovigilance** (BNPV), centralisée par l'AFSSAPS. Préalablement, les cas ont été validés, leur gravité ainsi que leur imputabilité ont été évaluées par les CRPV. La surveillance de la sécurité d'utilisation des médicaments repose initialement sur les notifications spontanées des effets indésirables. La BNPV permet de générer des **signaux d'alerte** lors de la **déclaration répétée** d'un même effet indésirable nouveau pour un médicament particulier. Des études de pharmacoépidémiologie sur un EI précis peuvent ensuite être mises en place afin de mieux identifier ses facteurs de risque dans le but, notamment, d'établir des précautions d'emploi.

**Tableau n°1 : Avantages-Inconvénients du système de notifications spontanées**

Inconvénients	Avantages
Sous-notification des EI	Comparaison aux données de sécurité publiées dans les essais cliniques
Biais de report	Utilisation pendant toute la durée de vie du médicament
Qualité hétérogène des déclarations	Génération de signaux d'alerte sur un EI nouveau ou sous-évalué
Déclaration d'EI avec un suivi souvent trop court	Identification d'EI rares
Difficulté d'imputabilité des EI multifactoriels et très retardés (exemple : effet cancérogène)	Identification d'EI "ponctuels" à type de problème de qualité (exemple : numéro de lot défectueux)
Calcul de fréquence d'EI impossible	

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population. Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles nécessitent des données précises et complètes, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations.

La méthode française d'imputabilité est la méthode officielle d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n°84/50 du 24 janvier 1985). Elle se compose d'une imputabilité intrinsèque (scores chronologique et sémiologique) et d'une imputabilité extrinsèque (score bibliographique).

L'imputabilité intrinsèque définit le degré de relation de cause à effet entre la prise d'un médicament et un évènement clinique ou biologique chez un sujet donné. Si un même sujet reçoit plusieurs médicaments, on détermine l'imputabilité intrinsèque de manière

indépendante pour chaque médicament. Cette méthode repose sur des critères chronologiques et sémiologiques.

Les **critères chronologiques** précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse. Ceux-ci tiennent compte du délai d'apparition, de l'évolution à l'arrêt et des conséquences de la réadministration éventuelle du médicament. L'association des critères chronologiques définit le score chronologique C évalué vraisemblable (C3), plausible (C2), douteux (C1) ou encore paraissant exclu (C0).

Les **critères sémiologiques** reposent sur les signes cliniques et paracliniques et sur l'exclusion des causes non médicamenteuses. Ils nécessitent l'identification des divers facteurs de risque et comme preuve, l'apport d'examens médicaux spécifiques et fiables. L'association des critères sémiologiques détermine le score sémiologique S comme vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteux (S1).

L'association des critères chronologiques et sémiologiques définit le score d'imputabilité intrinsèque selon une table décisionnelle. On qualifie l'imputabilité intrinsèque de très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), ou encore incompatible (I0).

L'**imputabilité extrinsèque** est un **score bibliographique**. Elle concerne les données de la littérature et permet de souligner la nouveauté de certains effets. Elle se définit de B0 à B3. On parle de B3 si l'effet dû au médicament est décrit dans le RCP ou dans un des ouvrages pharmacologiques de référence (Martindale, Meyler's). En pratique, un EI est considéré comme B3 si il est mentionné dans une des bases de données médicamenteuses agréées par la HAS (classiquement le Vidal® ; et depuis 2008 Thériaque® ; la Banque Claude Bernard® et Thésorimed®). La recherche bibliographique se cote B2 si l'effet est décrit plusieurs fois dans la littérature scientifique. Dans les autres éventualités, on note classiquement l'imputabilité extrinsèque B1. Théoriquement, si l'effet rapporté n'a jamais été publié (difficilement vérifiable), l'imputabilité extrinsèque est cotée B0.

## ➤ La pharmacoépidémiologie

La notification spontanée est indispensable mais insuffisante pour évaluer tous les effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament. En complément des essais cliniques et de la notification spontanée, les méthodes pharmacoépidémiologiques permettent d'évaluer la sécurité d'un médicament à l'échelle de la population.

La pharmacovigilance en s'appuyant sur des méthodes épidémiologiques peut affiner la connaissance des effets indésirables imputables à un médicament donné, et peut tenter d'en déterminer la **fréquence de survenue** et les **facteurs de risque**.

Ces études pharmacoépidémiologiques s'appuient sur différentes méthodes :

(Bégaud et Montastruc, 1995)

- des **études cas-témoins** : comparant l'exposition au(x) médicament(s) de 2 groupes de sujets :

- les cas ayant manifesté l'EI
- les témoins n'ayant pas présenté l'EI

Ces études cas-témoins semblent adaptées à la détection des effets indésirables rares.

- des **études rétrospectives** dans le cas notamment de médicaments anciens, certains ayant été peu évalués lors des essais cliniques ;

- des **études de cohorte de phase IV** : dans lesquelles on suit, à l'aide d'examens répétés, des sujets prenant ou ayant pris un médicament ;

- des **études par croisement de fichiers**. Cette technique est intéressante, mais reste limitée par un coût de mise en place non négligeable et par la réglementation française relative à la confidentialité des données informatiques. Différentes bases de données existent dans différents pays, et permettent l'accès à des données non biaisées, parfaitement validées.

Les croisements de fichiers sont particulièrement intéressants pour des pathologies ou des expositions médicamenteuses rares, du fait de la taille de la cohorte.

Les études épidémiologiques, si elles permettent d'approfondir les connaissances, ne sont pas sans inconvénient. En effet, il ne s'agit pas d'essais cliniques ; ces études sont des études non randomisées et sont réalisées sans aveugle. Elles peuvent donc être source de nombreux biais. Leur objectif est soit de générer des hypothèses, soit de confirmer celles déjà proposées. De plus, la mise en place d'une étude pharmacoépidémiologique a un coût qui doit être apprécié en fonction de l'intérêt de la recherche à effectuer et des bénéfices que l'on peut en attendre.

La pharmacoépidémiologie reste une composante indispensable à la surveillance post-AMM des médicaments. Ces études permettent de compléter les informations issues des notifications spontanées, et aident à comprendre les mécanismes de survenue des effets indésirables.

## 2. Législation et historique de la pharmacovigilance française

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêtés.

Le système de pharmacovigilance français est le plus ancien système de vigilance sanitaire national, sa mise en place à titre expérimental dans six centres hospitalo-universitaires date de **1973**. Il a été créé par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM), qui, suite aux recommandations de l'OMS, développe une expérience pilote en créant six centres hospitaliers de PV (3 dans les centres de pharmacologie de Créteil, Paris Saint-Antoine et Saint-Vincent de Paul ; et 3 auprès des centres antipoison de Paris Fernand Widal, Lyon et Marseille). En 1974, 3 nouveaux centres hospitaliers de PV sont créés à Bordeaux, Clermont-Ferrand, et Limoges. La PV fonctionnera de façon expérimentale jusqu'en 1976.

En effet, l'activité de la pharmacovigilance n'a été officiellement reconnue par un arrêté que le 12 décembre 1976, conduisant à la création de 15 CRPV dans les centres hospitaliers universitaires.

Les arrêtés du 17 janvier 1979 et du 30 mai 1979 définissent le réseau de PV, le premier agréant officiellement les 15 centres hospitaliers de PV, le deuxième, les plaçant sous la responsabilité de pharmaciens ou toxicologues.

La pharmacovigilance française reçoit une base légale par la loi du 7 juillet 1980 et une définition réglementaire par les décrets du 30 juillet 1982 et du 24 mai 1984 :

Le décret n°82-682 du 30 juillet 1982 a officialisé et fixé les structures de la pharmacovigilance en créant la commission nationale de PV, un comité technique national coordonnant 28 CRPV ; il en existe 31 actuellement. Ce décret a défini également les missions de ces centres (rassemblées dans l'article R-5144-7 du Code de la Santé Publique).

Le décret du 24 Mai 1984 introduit l'**obligation légale pour les prescripteurs** (médecins, sages-femmes, dentistes) de déclarer sans délai au CRPV tout effet indésirable grave et/ou inattendu observé après l'une de leurs prescriptions.

L'article 21 de la loi n°95-116 du 4 février 1995 et les décrets 95-278 du 13 mars 1995 et 95-566 du 6 mai 1995 ont procédé à une réforme importante du cadre juridique applicable à la pharmacovigilance :

- L'article 21 de la loi n°95-116 du 4 février 1995 mentionne l'obligation de signalement des EI par les professionnels de santé et entreprises exploitant un médicament.

- **L'article R.5144-19 du décret n°95-278 du 13 mars 1995** régit le fonctionnement actuel de la pharmacovigilance en réformant 2 points essentiels :

- Déclaration obligatoire qui s'étend aux pharmaciens et se limite aux EI graves, même connus, ou aux EI inattendus :

"Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance. [...] **De même, tout pharmacien**, ayant eu connaissance d'un **effet indésirable grave ou inattendu** susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré, doit également le **déclarer aussitôt** au Centre Régional de Pharmacovigilance. [...] Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance."

- Adéquation du système avec les règlements et directives européens.

- Le Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 définit les dispositions spécifiques pour les Médicaments Dérivés du Sang (MDS).

Le Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 a transposé en droit français les dispositions de la directive européenne 2001/83/CE relatives à la pharmacovigilance. Le Décret n°2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance modifiant la partie réglementaire nouvelle du code de santé publique (CSP) s'inscrit également dans une démarche d'**harmonisation européenne** avec la reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée d'AMM de médicaments à usage humain. Il résulte de la directive européenne 2004/27/CE et du règlement 726/2004 du 31 mars 2004.

L'**Arrêté du 28 avril 2005** a introduit les **bonnes pratiques de pharmacovigilance** (BPPV). Les BPPV définissent la manière dont les professionnels de santé, les autorités sanitaires et les entreprises du médicament doivent remplir les obligations qui leur ont été fixées par décret. Elles constituent un ensemble de recommandations destinées à garantir :

- l'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments.
- la confidentialité des informations sur l'identité des personnes ayant présenté ou notifié des effets indésirables ou un mésusage de médicament(s).

### 3. L'organisation du système de pharmacovigilance français

Le système de pharmacovigilance français comprend :

- un **échelon national** composé de :
  - ⇒ l'AFSSAPS (département de pharmacovigilance)
  - ⇒ la commission nationale de pharmacovigilance et de son comité technique
- un **échelon régional** comprenant 31 CRPV.

Les **CRPV** sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'AFSSAPS dans les meilleurs délais (15 jours pour les EI graves et 24 h pour les EI des médicaments dérivés du sang). Les CRPV sont chargés des enquêtes et études sur la iatrogénie médicamenteuse. Il peut s'agir du bilan des EI d'un (ou plusieurs) médicament(s) à partir des observations enregistrées dans la BNPV ou encore d'études pharmacoépidémiologiques (travail sur les bases de données de prescription, enquêtes type cas-témoin, cohortes...). Ils participent notamment à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques (PGR cf. p33) qui sont des programmes de surveillance du risque médicamenteux accompagnant les demandes d'AMM de médicaments et qui ont pour but d'évaluer et de minimiser les risques tout au long de la vie du médicament.

Une **enquête de pharmacovigilance** peut être décidée suite à un signal d'alerte émis lors d'une série de notifications spontanées identiques ou suite à une nouvelle observation en toxicologie expérimentale ou à des résultats d'une enquête épidémiologique ou bien d'un essai thérapeutique. Elle est mise en place par le Directeur général de l'AFSSAPS, le plus souvent sur proposition du comité technique ou de la Commission nationale de PV ou à la demande de la direction générale de la santé. Elle dure en moyenne 1 à 2 ans, mais elle peut se prolonger beaucoup plus longtemps (c'est le cas pour les vaccins anti-hépatite B qui sont

surveillés depuis plus 10 ans). Un CRPV particulier est nommé par l'AFSSAPS en tant que responsable de l'enquête pour la conduire dans les délais impartis.

Les CRPV assurent une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé, en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'AFSSAPS. Ils diffusent et expliquent des conclusions des enquêtes de PV. Les CRPV disposent d'une permanence téléphonique et donnent toute information sur les EI et contre-indications, les interactions médicamenteuses et les utilisations dans les populations à risque (femmes enceintes, patients âgés, insuffisance hépatorenale, enfants...). Cet échange d'informations contribue au développement du « bon usage du médicament ».

Les autres acteurs de la pharmacovigilance sont :

- **les professionnels de santé :**

Comme pour les autres systèmes de vigilances coordonnés par l'AFSSAPS, les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de PV. La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des EI graves susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même ce lien n'est pas certain, une déclaration doit être effectuée auprès du centre régional de pharmacovigilance. La déclaration au CRPV d'un effet indésirable inattendu ou grave, même connu, d'un médicament est obligatoire et doit être immédiate. Elle concerne aussi bien les médecins prescripteurs du (ou des) médicament(s) suspect que les praticiens non prescripteurs (qui observent un effet indésirable d'un médicament prescrit par un confrère).

- **les patients et/ou les associations de patients :**

La loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé confère aux malades un rôle actif en les associant au fonctionnement du système de santé. Actuellement, les dispositions de pharmacovigilance ne prévoient pas encore de déclaration directe d'un effet indésirable par un patient ou ses proches. Cependant, il arrive de plus en plus fréquemment qu'un patient ou une association de patients contacte directement un CRPV ou un laboratoire pharmaceutique pour les informer d'un problème lié à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Ils sont alors invités à se diriger vers un professionnel de santé qui procédera à la déclaration de l'EI conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. L'AFSSAPS s'est engagée, depuis 2002, dans une réflexion sur l'éventuelle participation des patients ou associations de patients au système de pharmacovigilance.

- **les entreprises du médicament (LEEM) :**

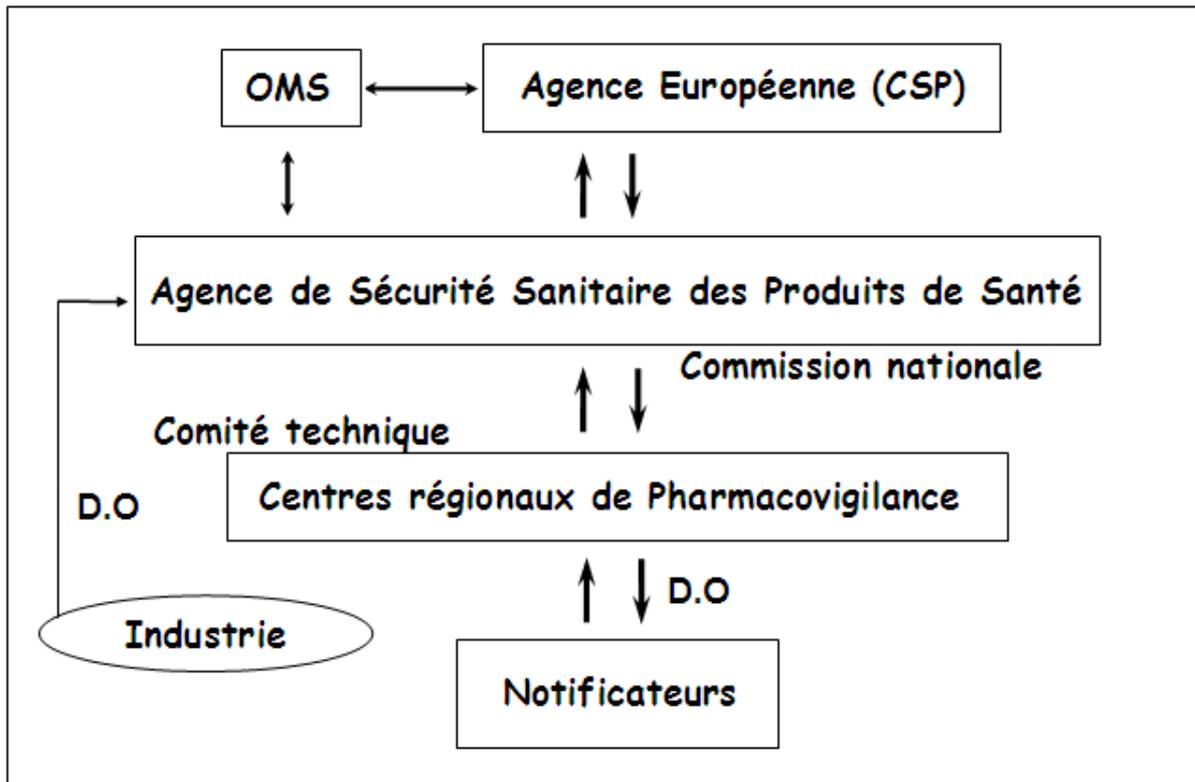
Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dûs à ses médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de PV doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'AFSSAPS. Tous les 6 mois pendant les deux premières années de mise sur le marché d'un nouveau médicament, l'entreprise titulaire de l'AMM doit éditer un rapport de sécurité (PSUR : *Periodic Safety Update Report*). Les PSUR sont ensuite annuels les 2 années suivantes, puis tous les 3 ans. Ce document contient une mise à jour des données de pharmacovigilance recueillies dans le monde pendant la période considérée. Il est transmis immédiatement sur demande de

l'AFSSAPS et/ou selon la périodicité définie après l'enregistrement du médicament ou produit (article R. 5121-173 et R. 5121-176 du code de la santé publique). En pratique, il comporte une synthèse de l'ensemble des données de PV dont l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou produit a eu connaissance ainsi que toute information utile à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament ou produit. Cette synthèse est accompagnée d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfices.

Le système de PV français s'intègre dans une **organisation européenne de la pharmacovigilance** et de l'évaluation du médicament au sein du comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) à l'agence européenne du médicament (EMA). Le département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (la « *Food and Drug Administration* » [FDA] aux Etats-Unis, la « *Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center* » [PMDEC] au Japon, la « *Therapeutic Goods Administration* » [TGA] en Australie...).

La pharmacovigilance repose avant tout sur le signalement, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dûs aux médicaments ou produits. En France, ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les CRPV dans une base informatique située à l'AFSSAPS qui coordonne l'ensemble du système (base nationale de pharmacovigilance). Ces trois activités : signalement, évaluation, et transmission des effets indésirables, permettent d'identifier les risques médicamenteux. Si nécessaire, des études complémentaires sont réalisées et le cas échéant des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques.

**Figure n°1 : Schéma récapitulant l'organisation du système de pharmacovigilance français :**



D.O : Déclaration Obligatoire

CSP : Comité des spécialités pharmaceutiques situé à l'agence européenne du médicament (EMA)

## ***B. L'importance de la pharmacovigilance dans le système de santé actuel***

### **1. Généralités**

Plusieurs affaires de santé publique n'ont cessé de rappeler l'importance d'une pharmacovigilance efficace pour protéger les patients : celle du thalidomide dans les années 1960 (phocomélie chez les nouveau-nés de femmes enceintes ayant pris ce médicament), l'affaire du diéthylstilbestrol (DES) dans les années 1970 (cancers du vagin et malformations de l'utérus chez des femmes exposées in utero à ce médicament), celle du triazolam (ex-Halcion®) dans les années 1980 (amnésie-automatisme) ; et plus récemment, dans les années 2000, celles de la cérvastatine (ex-Cholstat®, ex-Staltor®) (rhabdomyolyse), du rofécoxib (ex-Vioxx®) (accidents cardiaques mortels), des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (risque de suicide augmenté), de l'olanzapine (Zyprexa®) (diabète et troubles métaboliques) et de la rosiglitazone (Avandia®) (troubles cardiaques graves).

Plus de 5 ans après le retrait brutal du Vioxx® du marché mondial, plusieurs mesures ont été mises en place afin d'augmenter la sécurité d'utilisation des médicaments. Celles-ci comprennent une augmentation de l'implication des agences du médicament dans l'amélioration de la surveillance des médicaments mis sur le marché. Des dispositions récentes ont renforcé la surveillance des effets indésirables des médicaments par l'intégration de nouvelles exigences, notamment la mise en place de plans de gestion des risques et d'inspections de pharmacovigilance. Il s'agit de la directive 2004/27/CE du Parlement européen instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain.

### ➤ Les plans de gestion des risques (PGR)

Les PGR sont élaborés par les industriels en collaboration avec les agences du médicament et font partie intégrante du dossier d'AMM. Ces plans s'appliquent à tous les nouveaux principes actifs, les médicaments biosimilaires, les médicaments génériques, lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a déjà été identifié avec le médicament princeps, ou lors de demandes d'extension d'AMM. La plupart des nouveaux médicaments ont maintenant une procédure européenne d'enregistrement d'AMM et, par conséquent, s'il y a lieu, un plan de gestion des risques européen. Le PGR national est une déclinaison du PGR européen tenant compte des spécificités françaises en termes d'organisation des soins et des pratiques médicales (prescription, délivrance, administration, accès), d'épidémiologie des pathologies traitées et de l'offre thérapeutique existante. Les PGR comportent deux parties :

- un plan de pharmacovigilance : description d'une surveillance active et nationale des effets indésirables du médicament identifiés lors des essais cliniques pré-AMM. Il peut être complété par des études pharmaco-épidémiologiques ou des essais cliniques pour mieux quantifier le rapport bénéfice/risque ;

- un plan de minimisation des risques : description des moyens de communication, des recommandations de bon usage et de prévention des risques en sus du RCP et de la notice du produit (programme d'éducation, brochures ou lettres d'informations, conditions d'accès...).

Ainsi, à côté du suivi classique de pharmacovigilance (analyse des notifications spontanées), un PGR peut comprendre des études pharmacoépidémiologiques (notification sollicitée, études cas-témoin, suivis de cohortes), des essais cliniques sur des populations particulières peu ou mal étudiées avant l'AMM (sujets âgés, insuffisants rénaux...) ou encore des études de prescription, voire de pharmacocinétique ou de pharmacogénétique ciblées.

➤ **Base nationale de pharmacovigilance et harmonisation européenne :**

Une nouvelle base nationale de pharmacovigilance est entrée en phase de production en juin 2007 auprès du réseau des 31 CRPV et du département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. Ce projet, initié en 2004, permet la mise en conformité des systèmes de l'AFSSAPS avec les standards de codage et de communication édictés par la communauté pharmaceutique internationale, et requis par la réglementation européenne. Par exemple, le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) a été adopté pour harmoniser la codification des effets indésirables.

L'EMA a créé en décembre 2001 une base de données européenne de pharmacovigilance appelée **Eudravigilance** qui a pour but de centraliser au niveau européen toutes les notifications d'EI survenant durant le développement et la commercialisation des médicaments. Ces notifications proviennent des agences réglementaires européennes et des industries pharmaceutiques. Cette base européenne permet un élargissement de la connaissance des profils de sécurité des médicaments européens en **augmentant la probabilité de mettre en évidence un effet indésirable nouveau**. Elle a pour but de déclencher plus précocement la détection de signaux d'effets indésirables suite à la répétition d'un EI nouveau.

## 2. La surveillance des effets indésirables avant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament

Le décret n°2006-477 du 26 avril 2006, relatif aux recherches biomédicales a renforcée l'évaluation de la sécurité des médicaments lors des essais cliniques. Les EI graves inattendus et les faits nouveaux de sécurité sont enregistrés dans la base de données européenne **Eudravigilance** et doivent être transmis à l'unité « essais cliniques » de l'AFSSAPS ainsi qu'au Comité de Protection des Personnes (CPP). Le CPP a remplacé le Comité de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CPPRB). L'avis du CPP a un caractère décisionnel alors que le CPPRB n'émettait qu'un avis consultatif vis-à-vis du protocole de l'étude clinique.

Le promoteur doit informer les investigateurs participant aux essais des EI graves inattendus et/ou nouveaux. Cette surveillance des EI est menée exclusivement par le promoteur, le plus souvent une firme pharmaceutique. Celui-ci peut s'appuyer sur les avis d'un comité de sécurité indépendant, le Data Safety Monitoring Board, dont la constitution peut avoir été demandée par le CPP. La levée complète de l'aveugle en cas d'événement grave peut être faite à la demande de l'investigateur, du promoteur, du Data Safety Monitoring Board ou des instances réglementaires.

Différentes étapes d'évaluation de la sécurité d'emploi du médicament (essais de phase I, II et III) sont réalisées avant sa commercialisation. L'objectif des études de phase I est de déterminer la dose thérapeutique utilisable en clinique, en définissant la dose maximale tolérable. La dose initiale, les examens spécifiques à pratiquer et les toxicités potentielles sont déduites des études précliniques menées chez l'animal. Ces essais se déroulent sur un an environ, chez des sujets volontaires sains, sauf pour les médicaments ayant une toxicité prévisible importante, comme les anticancéreux. Les essais de phase II ont pour but de déterminer les modalités thérapeutiques optimales qui seront utilisées lors de la phase III

(posologie, rythme, durée). Les essais de phase II permettent d'identifier les EI fréquents à court terme du médicament étudié. Les études de phase III ont pour objectif de confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament étudiées au cours des essais cliniques précédents, dans les conditions d'administration définies.

Malgré les études de sécurité réalisées lors des essais de phase I, II et III, certains effets indésirables ne peuvent être mis en évidence avant la mise sur le marché du produit pour trois raisons majeures :

➤ **Les limites quantitatives des essais cliniques :**

Le nombre de patients à inclure dans les essais de phase III (phase incluant le plus de patients) est calculé, de manière statistique, uniquement dans le but de mettre en évidence un ou des critères d'efficacité thérapeutiques par rapport aux contrôles (placébo ou médicaments de référence). Les EI sont ainsi évalués sur quelques centaines (surtout en cancérologie) à quelques milliers au maximum, de patients traités pour le médicament étudié (Okie, 2005).

⇒ Seuls les EI les plus fréquents sont mis en évidence et certains EI sont sous-évalués.

➤ **Le caractère sélectif des essais cliniques (« limites qualitatives »):**

Les patients sont inclus dans les essais thérapeutiques en fonction de critères précis. Les critères d'inclusion sont souvent très sélectifs : minimum d'associations médicamenteuses et exclusion des sujets à risque (enfants, personnes très âgées, femmes enceintes, insuffisants rénaux ou hépatiques sévères). Pour les essais conduits en milieu hospitalier, certains facteurs de risque (alimentation, alcool, irrégularité des prises et interactions médicamenteuses) sont, en principe, éliminés. Les conditions d'évaluation des EI lors des essais thérapeutiques sont éloignées de la future réalité clinique d'utilisation du médicament.

➤ **La courte durée des essais cliniques (« limites temporelles »):**

Du fait de la courte durée des essais cliniques, la toxicité évaluée chez l'homme avant commercialisation du médicament est la toxicité à court terme. **Les effets indésirables survenant plusieurs années après le début du traitement ne sont pas détectés** avant la mise sur le marché du produit. Un exemple marquant est celui du diéthylstilbestrol (DES), à l'origine de cancers et de malformations utérines chez les enfants filles de femmes exposées pendant la grossesse, dont les effets indésirables ont été reconnus plus de 25 ans après sa commercialisation (Herbst et al, 1971).

Les essais cliniques comportent ainsi des conditions artificielles rarement représentatives de la réalité clinique. Ils sont avant tout adaptés à la validation de l'effet thérapeutique du médicament, au détriment de l'évaluation et de la détection des effets indésirables.

Plusieurs exemples montrent l'importance d'une « phase IV pharmacovigilante » efficace. En 2000, les données de l'essai VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), ont révélé un excès d'infarctus chez les patients sous rofécoxib (Jüni P et al, 2004). La firme Merck a alors avancé l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire favorable du médicament comparateur utilisé dans cet essai. Durant le temps écoulé entre les premiers résultats et le retrait du marché, quatre ans plus tard, des dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires parfois mortels imputables au rofécoxib sont survenus. Autre exemple en 2007, la firme Lilly a indemnisé de plusieurs dizaines de milliers de dollars chacun des 28.000 plaignants aux États-Unis, qui l'accusaient de ne pas les avoir honnêtement informés des effets indésirables de l'olanzapine, un neuroleptique à l'origine de diabète et de troubles métaboliques importants, connus de la firme (Koller et Doraiswamy, 2002). On peut encore citer l'exemple de la dissimulation avérée lors des essais cliniques de données de PV chez les

enfants, concernant la paroxétine et le risque augmenté de suicide (McGoey et Jackson, 2009).

La pharmacovigilance basée sur la notification spontanée est donc indispensable (Tableau n°2). Son efficacité est clairement démontrée malgré l'importante sous-notification. Tout signal ainsi perçu peut donner lieu à une enquête nationale conduite par un CRPV responsable désigné par l'AFSSAPS et à laquelle les pharmacovigilants de la firme titulaire de l'AMM participent. Ces enquêtes portent sur les notifications analogues repérées dans la BNPV et les cas recueillis par le titulaire de l'AMM, analysés de façon homogène. Elle repose aussi sur les PSUR fournis par le titulaire de l'AMM suivant la mise sur le marché. Ces enquêtes visent à déterminer les facteurs de risques de survenue de l'EI étudié et à réévaluer la balance bénéfice-risque du médicament.

**Tableau n°2 : Raisons pour lesquelles toutes les données de sécurité d'un médicament ne peuvent être identifiées que lors de la phase IV de développement :**

(Mann et al, 2002)

---

**1. L'EI est rare** et demeure indétectable jusqu'à l'exposition d'un nombre élevé de patients au médicament.

**2. Le traitement n'a pas été évalué dans certaines conditions cliniques particulières :**

- lors de polymédication (risque d'interaction médicamenteuse)
- polypathologie, terrains particuliers (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants...)
- facteurs ethniques : polymorphisme génétique

**3. Il existe un long délai entre l'administration et la survenue de l'EI**

(délai supérieur à la durée des essais thérapeutiques).

### 3. Rôle du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance

#### ➤ Généralités

Les pouvoirs publics ont fait de la lutte contre le risque médicamenteux un des ces principaux objectifs. Les contrats de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux (Décrets n°2005-1023 du 26 août 2005 et n°2008-1121 du 31 octobre 2008), visent à engager les établissements de santé dans une **dynamique de sécurisation du circuit du médicament**. Le circuit du médicament est un processus de soins transversal faisant intervenir tous les professionnels de santé de l'hôpital. Chaque étape du circuit - prescription, dispensation, administration - est source d'erreurs potentielles pouvant mettre en jeu la sécurité des patients. La gestion des risques liés au circuit du médicament fait partie intégrante d'une démarche de gestion globale et coordonnée des risques sanitaires.

Durant ces dernières décennies, l'exercice de la pharmacie hospitalière a subi une grande mutation et s'est considérablement diversifié. Le pharmacien hospitalier est un acteur incontournable de la sécurisation du circuit du médicament et intervient principalement à deux niveaux. Premièrement, il participe à l'organisation générale du circuit du médicament au sein de l'établissement. Deuxièmement, il participe à des activités cliniques dont font partie la pharmacovigilance, en lien avec le patient et les autres professionnels de santé.

Le pharmacien hospitalier, habituellement en charge de la préparation et de la dispensation des médicaments, intervient désormais de plus en plus directement auprès des services cliniques, tant au moment de la prescription qu'à celui de l'administration des médicaments. Dans un contexte général d'amélioration de la qualité des soins et de prise en charge du patient et de maîtrise des dépenses de santé, l'impact du pharmacien à l'hôpital peut

être déterminant. En effet, en tant que professionnel du médicament, ses connaissances en font un acteur majeur des nouvelles préoccupations sanitaires.

Plusieurs études ont déjà évalué l'impact tant sanitaire qu'économique du pharmacien à l'hôpital. En effet, plusieurs activités cliniques peuvent être développées au sein d'un hôpital et avoir des répercussions non seulement sur les coûts (Taylor et al, 1991), mais surtout sur la qualité des soins. Une étude américaine a montré que 79 % des interventions d'un pharmacien hospitalier améliorent la prise en charge du patient, parmi lesquelles 22 % ont un impact économique avantageux pour l'établissement de santé (McMullin et al, 1999).

### ➤ **Pharmacien et notifications spontanées**

En France, la contribution des pharmaciens d'officine et hospitaliers aux déclarations de pharmacovigilance reste faible. Selon le rapport d'activité 2008 de PV de l'AFSSAPS, seulement 14% des notifications spontanées d'EI aux CRPV proviennent des pharmaciens (Figure n°2). C'est deux fois plus que les déclarations d'EI effectuées par les médecins généralistes, mais cinq fois moins que celles des médecins spécialistes.

**Figure n°2 : Origine des notifications spontanées d'EI recueillis par les CRPV**  
(Rapport d'activité de pharmacovigilance, AFSSAPS 2008)



La contribution des pharmaciens à la PV est beaucoup plus importante dans d'autres pays surtout au Canada et aux Etats-Unis : respectivement 88 et 68 % des déclarations d'EI (Van Grootheest et al, 2005). Les Etats-Unis et le Canada ont une organisation différente de la pharmacie hospitalière caractérisée par une délocalisation de l'activité pharmaceutique au sein des services cliniques (Leape et al, 1999). Le pharmacien hospitalier nord-américain fait partie intégrante de l'équipe médicale et participe aux visites médicales dans les services de soins. Les notifications spontanées par les autres pharmaciens européens sont également plus élevées : Grande Bretagne : 20% des déclarations (Major, 2002) ; Pays-Bas : 40% des déclarations (Van Grootheest et al, 2002) ; Norvège: 24% des déclarations (Harg et al, 2006).

Les pharmaciens hospitaliers peuvent et devraient jouer un rôle plus important dans la notification des effets indésirables. Les EI les plus sévères surviennent à l'hôpital et une proportion importante d'EI est à l'origine d'hospitalisations, environ 3,2% en France (Pouyanne et al, 2000). Une méta-analyse menée aux États-Unis en 1994 sur 2.216.000 patients hospitalisés a estimé, que les EI représentaient la quatrième cause de décès à l'hôpital après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux (Lazarou et al, 1998).

Le pharmacien hospitalier est aidé dans son travail quotidien par l'avènement récent ces dernières années, de la technologie informatique. La sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital, définie par l'arrêté du 31 mars 1999, a introduit la nécessité d'une informatisation du circuit du médicament. L'avènement des prescriptions informatisées nominatives des médicaments devrait permettre de constituer plus facilement l'historique médicamenteux d'un patient, élément indispensable à une enquête de pharmacovigilance. Grâce à la généralisation de l'informatisation du dossier médical du patient, le pharmacien hospitalier peut avoir de plus en plus accès à certaines données cliniques lui permettant de

documenter certains EI. Ainsi, grâce au développement de l'informatisation du circuit du médicament et du dossier patient, le pharmacien hospitalier français peut de plus en plus contribuer aux notifications spontanées d'EI.

Les pharmaciens hospitaliers doivent davantage s'impliquer au sein des services hospitaliers et des équipes médicales dans la prévention et la détection des EI médicamenteux. Le succès de cette action peut passer par une décentralisation, selon le modèle nord-américain, de l'activité du pharmacien au sein des services de soins (Leape et al, 1999). Leape et al. ont mis en évidence que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de réduire le taux d'erreurs médicamenteuses de 66% en le faisant passer de 10,4 erreurs médicamenteuses pour 1000 journées d'hospitalisation à 3,5 erreurs médicamenteuses pour 1000 journées d'hospitalisation. Dans cette étude, le pharmacien était présent à mi-temps dans l'unité de soins. Le développement de la pharmacie clinique est également un moyen d'amélioration de la quantité des notifications spontanées comme cela a pu être montré dans plusieurs études (Phansalkar et al, 2007). Aux Etats-Unis, la FDA encourage particulièrement les pharmaciens hospitaliers à notifier les EI du fait de la qualité de leur déclaration (Sills et al, 1986).

Le pharmacien hospitalier a également un rôle important à jouer dans l'information du personnel médical sur la iatrogénie médicamenteuse et dans sa sensibilisation à l'importance des déclarations des EI, en terme d'amélioration de la qualité et de la sécurité des pratiques médicales.

## II. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ET CANCERS SECONDAIRES

---

### *A. Généralités*

Les anticancéreux et la radiothérapie sont connus pour être des agents mutagènes et cancérigènes (Penn, 1982). Les « cancers chimio-induits » ou « cancers secondaires » sont à différencier d'une nouvelle localisation tumorale (métastase) issue d'une tumeur primitive chez un malade atteint de cancer.

L'incidence des cancers chimio-induits est en augmentation du fait du **nombre croissant de cancers en rémission**. En 2001 aux Etats-Unis, environ 10 millions de personnes soit 3,5% de la population étaient en rémission d'un cancer (Travis, 2006). Le National Cancer Institut a estimé l'incidence des cancers secondaires à 16%, soit 1 cancer primitif sur 6. L'étiologie des cancers secondaires ne peut pas toujours être attribuée au traitement du cancer primitif. Elle est multifactorielle et résulte également de l'exposition à d'autres cancérigènes environnementaux, de l'immunodépression induite par le cancer mais également de prédispositions génétiques (Perera, 1997). L'augmentation de la survie des patients atteints de cancer est liée à un diagnostic plus précoce et à l'amélioration des prises en charge thérapeutiques des cancers : chimiothérapies adjuvantes et avènement de nombreux anticancéreux ces dernières années.

Les cancers secondaires sont devenus un **véritable problème de santé publique**. La surveillance des conséquences à long terme de la prise en charge thérapeutique du cancer devient actuellement indispensable : la pharmacovigilance des anticancéreux doit ainsi davantage être développée afin d'optimiser la sécurité des patients anciennement traités pour un cancer. Il se pose également la problématique de l'information des patients quant au risque de cancers secondaires.

## ***B. Localisation clinique des cancers secondaires***

Les premiers cancers induits par les chimiothérapies anticancéreuses ont été observés dans les années 1970 suite à l'utilisation du protocole MOPP associant chlorméthine, vincristine, procarbazine et prednisone, dans le traitement des lymphomes de Hodgkin. Ce protocole a été incriminé dans la survenue de leucémies secondaires, à une fréquence d'environ 4% dans un délai de 15 ans (Andrieu et al, 1990). Les myélodysplasies et leucémies aiguës myéloïdes induites par les chimiothérapies sont les cancers secondaires les plus fréquents (Travis, 2006).

Les cancers secondaires ont particulièrement été étudiés pour les néoplasies ayant une bonne survie : par exemple la leucémie aiguë lymphoïde chez l'enfant et la maladie de Hodgkin (Pui et al, 1989 ; Neglia et al, 1991 et 2001). Plusieurs localisations sont retrouvées pour les tumeurs solides secondaires dont les principales sont le sein, la thyroïde et les sarcomes (Garwicz et al, 2001).

Les femmes présentent une plus grande fréquence de cancers secondaires que les hommes. Ceci est dû à l'incidence importante des cancers du sein secondaires à la maladie de Hodgkin (Crump et Hodgson, 2009) et des cancers secondaires de la thyroïde fréquents chez la femme (Dores et al, 2002).

Les hémopathies myéloïdes chimio-induites ont généralement un délai d'apparition plus précoce que les tumeurs solides secondaires : respectivement 2 à 5 ans versus plus de 10 ans (Bhatia et Sklar, 2002).

## ***C. Les anticancéreux impliqués dans la survenue de cancers secondaires***

Deux grandes classes d'anticancéreux sont particulièrement mises en cause :

- Les alkylants
- Les inhibiteurs de topoisomérase II

La radiothérapie locale ou générale (TBI : Totale Body Irradiation) est également incriminée dans la survenue de cancers secondaires. Le risque de leucémie radio-induite est considérablement inférieur à celui des chimiothérapies, de l'ordre d'un facteur deux environ (UNSCEAR, 2000). L'incidence des leucémies radio-induites est maximale avec de petites doses de radiothérapie par rapport aux hautes doses du fait d'un taux de mort cellulaire élevé lors de hautes doses. Ainsi, plusieurs études ont montré que de hautes doses de radiothérapie sur une faible surface corporelle n'augmentent pas ou très peu le risque de leucémie. A contrario, la radiothérapie induit plus de tumeurs solides secondaires que la chimiothérapie. Deux sites sont particulièrement sensibles à l'effet carcinogène des radiations, le sein et la thyroïde (Dores et al, 2002).

### **1. Les alkylants**

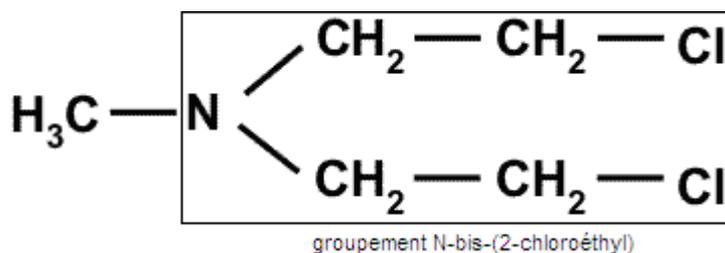
Tous les agents médicamenteux formant des adduits covalents avec l'ADN sont potentiellement mutagènes et cancérigènes (Bignold, 2006). Les alkylants ajoutent un groupement alkyle (adduit) sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, ce qui perturbe la synthèse des protéines et la division cellulaire et induit la mort des cellules par apoptose

(mort cellulaire programmée). Les agents alkylants sont capables d'établir des liaisons covalentes avec l'ADN de toutes les cellules, normales ou tumorales, avec une plus grande sélectivité sur celles se reproduisant rapidement. Leur effet n'est donc pas spécifique. Tous les agents alkylants sont actuellement considérés comme potentiellement cancérogènes (Tucker, 1987) et particulièrement leucémogènes à des degrés divers (cf. p56). Le mécanisme physiopathologique de cancérogénèse induit par les agents alkylants n'est pas clairement établi.

### a) Les Moutardes à l'azote

Ces composés sont caractérisés par la présence d'un groupement N-bis-(2-chloroéthyl). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroéthyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules. La chlorméthine est la moutarde à l'azote la plus simple au niveau structure chimique (Figure n°3).

**Figure n°3 : Formule chimique de la chlorméthine**



Le chlorambucil, le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le melphalan ont été synthétisés ultérieurement. Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont des prodrogues, devant être activées au niveau du foie par un cytochrome P450, ce sont des oxazaphosphorines.

### **b) Les Aziridines**

Il s'agit du thiotépa et de la mitomycine C.

### **c) Les Nitrosurées**

La famille des nitrosurées comportent la carmustine, l'estramustine, la lomustine et la streptozocine. Les Nitrosurées sont comme les moutardes à l'azote caractérisés pour la plupart, par la présence de groupements alkylants chloroéthyl.

### **d) Les dérivés du platine**

Le cisplatine et les organoplatines (carboplatine et oxaliplatine) sont apparentés aux alkylants. En effet, ils n'ajoutent pas stricto sensu un groupement alkyle aux bases de l'ADN, mais ajoutent un atome de platine. Le potentiel leucémogène des dérivés du platine a été démontré dans plusieurs études (Travis et al, 1999)

### **e) Les autres**

Ce groupe contient l'altrétamine, la dacarbazine, le témozolomide, le pipobroman et la trabectedin. La trabectedin ou ecteinascidine 743 est un alkylant issu d'une éponge marine commercialisé en France depuis 2008 dans le traitement des sarcomes des tissus mous.

## **2. Les inhibiteurs de topoisomérase II**

La topoisomérase II est impliquée dans de nombreux phénomènes biologiques : réplication, transcription, mitose, prolifération cellulaire. Elle contribue au maintien de la stabilité du matériel génétique en régulant la levée des barrières topologiques dans l'ADN et la chromatine. La condensation des chromosomes et leur ségrégation au moment de la mitose, ou encore le déroulement de l'ADN lors de la réplication, ne peuvent se faire sans l'intervention de cette enzyme ubiquitaire. Les inhibiteurs de la topoisomérase II agissent en

stabilisant le complexe de clivage double brin généré par la topoisomérase II, ce qui est ressenti par la cellule comme une agression létale. Comme les alkylants, les inhibiteurs de topoisomérase II n'ont pas une activité spécifique sur les cellules cancéreuses et les cellules saines sont également affectées.

Les inhibiteurs de topoisomérase II induisent des translocations chromosomiques (cf. p63). Le mécanisme physiopathologique proposé est le suivant (Felix, 1998) : si une cellule saine survie avec 2 complexes de clivage stabilisés, un réarrangement chromosomique peut se produire entre les 2 sites de cassure double brin et induire un échange de matériel entre 2 chromosomes. Les translocations semblent différentes selon l'inhibiteur de topoisomérase II incriminé, il est possible que l'induction de certaines translocations soit liée à la sélectivité du médicament pour certaines séquences génomiques (Ratain et al, 1992).

Les agents inhibant la topoisomérase II sont impliqués dans la survenue de leucémies chimio-induites (cf. p57) et sont peu décrits dans l'induction de tumeurs solides.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II peuvent se subdiviser en deux groupes, ceux qui ont, en outre, un effet intercalant de l'ADN, comme l'amsacrine, la mitoxantrone et les anthracyclines, et ceux qui n'en n'ont pas, comme l'étoposide et le téniposide.

#### **a) Les anthracyclines**

Les anthracyclines sont représentées par la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, la pirarubicine et l'idarubicine.

#### **b) Les autres intercalants inhibiteurs de topoisomérase II**

Ce sont l'amsacrine, la mitoxantrone et la dactinomycine.

#### **c) Les épipodophyllotoxines**

L'étoposide est le seul dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine encore commercialisé.

### III. LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES ET LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES SECONDAIRES AUX CHIMIOTHERAPIES

---

#### *A. Généralités sur les hémopathies myéloïdes*

Les hémopathies malignes de type myéloïde sont classées schématiquement en trois catégories : les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP).

Les SMD et les LAM, contrairement aux SMP, peuvent être secondaires à l'effet mutagène d'agents cytotoxiques (chimiothérapie et/ou radiothérapie), utilisés pour le traitement d'un cancer antérieur. Seuls les SMD et LAM seront donc décrits dans ce mémoire.

Les **syndromes myélodysplasiques** représentent une des plus fréquentes hémopathies malignes. Leur incidence annuelle est de 4 à 5 cas pour 100.000 habitants soit environ 2500 nouveaux cas par an en France, selon le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM). Leurs facteurs de risques demeurent majoritairement inconnus, néanmoins 20 à 30 % des SMD sont secondaires à une exposition à une chimiothérapie anticancéreuse ou à des toxiques. Les SMD sont une maladie du sujet âgé. La médiane d'âge au moment du diagnostic se situe autour de 70 ans et la survenue de SMD avant l'âge de 50 ans est rare (Catenacci et al, 2005).

Les myélodysplasies résultent d'une anomalie clonale des cellules souches hématopoïétiques, responsable d'une hématopoïèse inefficace. La moelle osseuse est généralement riche, mais avec des anomalies quantitatives et morphologiques des cellules médullaires (Tefferi et al, 2009). Elles sont caractérisées par des troubles de la différenciation

cellulaire et d'une apoptose importante sur une ou plusieurs lignées hématopoïétiques à l'origine de cytopénies sanguines chez le patient.

Les SMD appartiennent à un groupe d'affections hétérogènes par leur expression clinique et leur évolution. La classification actuellement reconnue est la classification OMS (Tableau n°3). Ils peuvent être classés en deux groupes, l'un dit à faible risque de transformation leucémique comme les Anémies Réfractaires (AR) et les AR avec Sidéroblastes en couronne (ARS) et l'autre dit à haut risque de transformation en leucémie aiguë comme les Anémies Réfractaires avec Excès de Blastes (AREB-1 et 2) : seulement 5% des AR mais plus de 50% des AREB-2 évoluent en LAM. Ce sont les plus fréquents des états pré-leucémiques de l'adulte. En moyenne, les SMD évoluent dans près de 40 % des cas en LAM.

Les **leucémies aiguës myéloïdes** ont une incidence globale d'environ 3 pour 100 000 habitants (Deschler et al, 2006). Leur incidence augmente avec l'âge. L'âge médian des LAM se situe autour de 70 ans, l'incidence annuelle à 70 ans est de 20 pour 100 000 habitants. (Shipley et al, 2009).

Les LAM sont également des proliférations malignes clonales des cellules souches hématopoïétiques mais elles sont associées à un blocage de maturation à un stade précoce de différenciation cellulaire. Il en résulte une accumulation de cellules immatures, appelées blastes, dans la moelle osseuse, le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Les LAM sont définies par l'OMS par un taux de blastes supérieur à 20% dans la moelle osseuse. Elles sont associées à une insuffisance médullaire, liée au déficit de production des cellules sanguines matures et se traduisent par des cytopénies avec leurs conséquences cliniques.

Il existe 2 classifications des LAM, la classification FAB (Franco Américano Britannique) de 1976 se basant sur des critères purement morphologiques (Tableau n°4) et la classification OMS plus récente, de 2001 puis 2008, intégrant des données cytogénétiques et

moléculaires qui présentent un caractère pronostique de la maladie (Tableau n°5). Les SMD et les LAM induits par les chimiothérapies n'étaient pas reconnus dans la classification FAB. La découverte récente d'anomalies cytogénétiques caractéristiques de ces hémopathies permet actuellement de les classer comme une entité distincte dans la classification OMS.

### **Tableau n°3 : Classification OMS des Syndromes myélodysplasiques :**

(Swerdlow et al, 2008)

#### **Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée**

---

(CRDU, *refractory cytopenia with unilineage dysplasia RCUD*)

Anémie Réfractaire (AR, *refractory anemia RA*)

Neutropénie Réfractaire (NR, *refractory neutropenia RN*)

Thrombopénie Réfractaire (TR, *refractory thrombocytopenia RT*)

#### **Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne**

---

(ARS, *refractory anemia with ring sideroblasts RARS*)

#### **Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée**

---

(CRDM, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia RCMD*)

#### **Anémie Réfractaire avec Excès de Blastés**

---

(AREB, *Refractory anemia with excess blasts RAEB*)

#### **Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée**

---

#### **Syndrome myélodysplasique inclassable**

---

**NB :** Les SMD induits par les chimiothérapies sont classés avec les LAM secondaires dans une entité à part dans la classification OMS 2008 (Tableau n°5).

**Tableau n°4 : Classification FAB des LAM :**

(Bennett et al, 1976)

<b>Type FAB</b>	<b>Stade de maturation</b>
<b>LAM M0</b>	LAM indifférenciée
<b>LAM M1</b>	LAM sans maturation
<b>LAM M2</b>	LAM avec maturation
<b>LAM M3</b>	LAM promyélocytaire
<b>LAM M4</b>	LAM myélo-monocytaire
<b>LAM M5</b>	LAM monoblastique
<b>LAM M6</b>	LAM érythrocytaire
<b>LAM M7</b>	LAM mégacaryoblastique

**NB :** La classification FAB des LAM ne reconnaît pas de sous-catégorie pour les LAM chimio-induites.

## **Tableau n°5 : Classification OMS des Leucémies aiguës myéloïdes :**

(Swerdlow et al, 2008)

### **LAM avec translocations génétiques récurrentes**

---

LAM avec translocation t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1  
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11  
LAM (promyélocytaire) avec translocation t(15;17)(q22;q21); PML-RARA  
LAM avec translocation t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL  
LAM avec translocation t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214  
LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1  
LAM (mégacaryoblastique) avec translocation t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1  
Entité provisoire : LAM avec mutation de NPM1  
Entité provisoire : LAM avec mutation de CEBPA

### **LAM avec dysplasie multilignée**

---

### **LAM et SMD chimio-induits / thérapie-induits (LAM-t et SMD-t, *therapy-related*)**

---

Alkylants  
Inhibiteurs de topoisomérase II  
Autres

### **Autres LAM**

---

LAM indifférenciée  
LAM sans maturation  
LAM avec maturation  
LAM myélo-monocytaire  
LAM monoblastique  
LAM érythrocytaire  
LAM mégacaryoblastique  
LAM basophile  
LA panmyéloïde avec myélofibrose

### **Sarcome myéloïde**

---

### **Proliférations myéloïdes liées au Syndrome de Down**

---

### **Leucémie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes**

---

## ***B. Les hémopathies myéloïdes secondaires à l'administration de chimiothérapie***

### **1. Généralités**

Les hémopathies myéloïdes induites par les chimiothérapies (HM-t) surviennent après le traitement de diverses néoplasies primitives. Elles représentent 10 à 20 % de l'ensemble des SMD et LAM (Perderson et al, 2007).

Contrairement aux hémopathies myéloïdes de novo, les SMD et LAM induits par des agents cytotoxiques sont considérés comme une entité à part entière et ne sont pas sous-divisés. La dernière classification des LAM de l'OMS leur consacre une catégorie propre (Tableau n°5).

Dans les cas typiques d'HM-t, l'aspect du sang et de la moelle osseuse est similaire à celui retrouvé dans les SMD et LAM de novo. La seule différence réside au niveau du degré de dysplasie médullaire (en particulier granulaire et mégacaryocytaire) qui est plus important dans les HM-t. Une fibrose médullaire peut être retrouvée.

Comme dans les hémopathies myéloïdes de novo, les complications mettant en jeu le pronostic vital sont les conséquences des cytopénies profondes et persistantes dues aux défauts d'hématopoïèse causés par l'accumulation des myéloblastes. Il existe un continuum dans l'évolution du nombre de blastes entre le stade SMD-t et le stade LAM-t avec une progression rapide d'un stade à l'autre.

La médiane d'âge de survenue est d'environ 60 ans. Les HM-t sont généralement rapidement fatales même lors d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces. La survie des HM-t est généralement plus courte que celle des hémopathies myéloïdes de novo avec une médiane de survie d'environ 10 mois (Takeyama et al, 2000). La survie à 5 ans est de 15% (Abdelhameed et al, 2008 ; Kern et al, 2004).

Plusieurs facteurs potentiels expliquent l'issue rapidement fatale des HM-t (Larson, 2009). La chimiothérapie et la radiothérapie utilisées pour le traitement de la néoplasie primitive ont fragilisé les organes et leur vascularisation, en particulier au niveau de la moelle osseuse qui est appauvrie en cellules souches hématopoïétiques. Ceci compromet la possibilité pour ces patients de recevoir des cures de chimio-induction ou une greffe de moelle osseuse et explique les cytopénies prolongées lors de nouvelles cures de chimiothérapie. Ces patients sont souvent réfractaires aux transfusions et de mauvais candidats aux chimiothérapies myélosuppressives. Les patients présentant une HM-t sont souvent immunodéprimés de façon chronique et souvent colonisés par des germes multi-résistants aux anti-infectieux. En plus des facteurs liés à l'hôte, plusieurs facteurs biologiques expliquent les conditions difficiles de prise en charge thérapeutique des HM-t : caryotypes associés à la résistance aux traitements et mécanismes de résistance aux anticancéreux de type pompe à efflux, MDR.

Globalement, il y a deux fois moins de chance d'obtenir une rémission lors de LAM-t par rapport aux LAM de novo (Kantarjian et al, 1993), et celle-ci est souvent courte même si elle est confirmée en cytogénétique et consolidée par un traitement d'intensification (Larson et al, 1988).

Les similarités cytogénétiques des HM-t et des HM de novo ne permettent pas de les distinguer clairement comme des maladies différentes et elles sont de ce fait traitées de façon similaire. Néanmoins, les HM-t touchant des patients globalement plus jeunes, des thérapies plus lourdes et plus agressives peuvent être utilisées.

Deux classes de chimiothérapies anticancéreuses sont actuellement considérées comme leucémogènes : les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase II.

## 2. Hémopathies myéloïdes induites par les alkylants

Tous les alkylants sont depuis de nombreuses années reconnus comme étant des agents potentiellement mutagènes et leucémogènes (Ellis et al, 1993).

Le risque de leucémie chimio-induite dépend néanmoins de la nature de l'agent alkylant. Concernant la famille des moutardes à l'azote par exemple, il a été démontré que le melphalan causait plus fréquemment des leucémies que le cyclophosphamide et les sels de platine (Greene et al, 1986 ; Curtis et al, 1992 et Travis et al, 1999). Le chloraminophène est considéré comme l'alkylant le plus leucémogène (Kaldor et al, 1990).

L'**association de plusieurs alkylants** augmente le risque leucémogène. C'est le cas du protocole MOPP associant une moutarde à l'azote, la chlorméthine à la procarbazine, qui a été anciennement utilisé dans le traitement de la maladie de Hodgkin (Andrieu et al, 1990). De même, l'**ajout de la radiothérapie** aux agents alkylants augmente significativement l'incidence des hémopathies secondaires (Levine et al, 1992).

Il existe également une **relation dose-effet** entre la quantité d'agent alkylant reçue par le patient et le développement de l'hémopathie myéloïde secondaire. Plusieurs études suggèrent que le risque augmente avec la dose cumulée d'agents alkylants (Pederson et al, 1987 ; Van Leeuwen et al, 1994).

Les leucémies secondaires aux agents alkylants sont systématiquement précédées d'une phase SMD. Les SMD précédant une leucémie induite par un alkylant ont une évolution plus agressive que les SMD primitifs, avec un enrichissement en blastes plus rapide (Michels et al, 1985). Suite à un traitement par alkylants, le risque de leucémie induite commence à augmenter à partir de 1 à 2 ans, atteint un pic entre 5 et 10 ans puis il diminue. Le risque relatif de survenue d'une LAM chez un patient recevant un alkylant, comparé au nombre attendu de LAM dans la population normale, a été estimé supérieur à 100 (Pedersen

et al, 1994). Les HM induites par les agents alkylants sont généralement de mauvais pronostic, la médiane de survie est inférieure à 8 mois. (Godley et Larson, 2008).

### **3. Hémopathies myéloïdes induites par les inhibiteurs de topoisomérase II**

Les hémopathies myéloïdes induites par les inhibiteurs de topoisomérase II ont été découvertes initialement après traitement par des chimiothérapies de la classe des épipodophyllotoxines telles que l'étoposide et le teniposide (Pui et al, 1991). Il existe une grande variabilité selon les études dans l'estimation du risque de LAM induites par l'étoposide. Le risque est compris entre 2 et 12 % (Smith et al, 1994). Le risque augmente avec la dose cumulée totale reçue par le patient, particulièrement lorsqu'elle excède une dose d'étoposide supérieure à 2 000 mg/m<sup>2</sup> (Pedersen et al, 1991). D'autres facteurs expliquent ces variations d'estimation : le nombre plus ou moins important de patients inclus dans les études, les différents schémas d'administration ou l'association à d'autres chimiothérapies potentiellement leucémogènes ou pouvant atténuer l'effet leucémogène de l'étoposide.

Plusieurs publications ont rapporté l'implication des agents intercalants comme la mitoxantrone, la doxorubicine et l'epirubicine dans l'apparition de SMD et LAM secondaires (Ratain et al, 1992 ; Felix, 1998). Il a été montré récemment que la mitoxantrone avait un potentiel leucémogène plus important que les anthracyclines. (Chaplain et al, 2000 ; Le Deley et al, 2006).

À la différence des leucémies secondaires aux agents alkylants, les leucémies induites par les inhibiteurs de topoisomérase II surviennent peu de temps après le traitement : délai d'apparition de 12 à 30 mois (Pedersen et al, 1991). De ce fait, les LAM induites par les inhibiteurs de topoisomérase II ne sont généralement pas précédées de phase de SMD et leur début est brutal.

La moelle osseuse des LAM induites par inhibiteurs de topoisomérase II montre une prédominance de cellules myélo-monoblastiques et monoblastiques, il s'agit donc le plus souvent de LAM de type M4 ou M5 de la classification FAB (Smith et al, 1999).

Leur pronostic est généralement mauvais mais elles répondent mieux aux cures de chimio-induction que les LAM induites par les alkylants (Felix, 1998).

### ***C. Les anomalies génétiques rencontrées dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites***

#### **1. Importance de la cytogénétique dans le diagnostic des HM-t**

La cytogénétique des HM consiste en l'étude du caryotype du malade. Elle est depuis plus de vingt ans l'outil de diagnostic principal et la base du choix de la thérapeutique des SMD et LAM (Grimwade et al, 1998) et le principal facteur pronostique de ces maladies (Slovak et al, 2000).

Le caryotype des hémopathies myéloïdes chimio-induites est anormal dans 90% des cas contre 50 % pour les SMD et LAM de novo. (Pedersen et al, 2002). De plus, la fréquence d'événements cytogénétiques de mauvais pronostic est plus importante dans les HM-t.

Les anomalies cytogénétiques rencontrées dans les HM-t permettent de classer les patients dans 3 sous-groupes (Tableau n°6). Les distributions des patients entre les trois sous-groupes sont différentes entre les SMD et LAM de novo et chimio-induits.

**Tableau n°6: Les trois sous-groupes cytogénétiques d'hémopathies myéloïdes chimio-induites :**

(Selon Pederson et al, 2007)

Fréquences des anomalies cytogénétiques rencontrée dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites comparées aux hémopathies myéloïdes de novo

	<u>Sous-groupes cytogénétiques</u>		
	Perte totale ou partielle des chromosomes 5 et/ou 7 (5q-/5; 7q-/7)	Translocations chromosomiques 11q23 (MLL); 21q22 (RUNX1); 17q21 (RARA)	Caryotype normal
<b>Type d'hémopathie</b>	<b>SMD-t</b>	<b>50-70 %</b>	<b>5-10 %</b>
	<b>SMD de novo</b>	<b>15-25 %</b>	<b>50-60 %</b>
	<b>LAM-t</b>	<b>40-50 %</b>	<b>10-15 %</b>
	<b>LAM de novo</b>	<b>15-25 %</b>	<b>50-60 %</b>

SMD : syndromes myélodysplasiques

SMD-t : syndromes myélodysplasiques chimio-induits

LAM : leucémies aiguës myéloïdes

LAM-t : leucémies aiguës myéloïdes chimio-induites

Translocations chromosomiques (gène impliqué entre parenthèse)

**Le premier sous-groupe** rassemble les patients présentant des pertes ou des gains chromosomiques. Ils sont de 2 types :

- des délétions partielles des bras longs des chromosomes 5 et/ou 7 [del(5q)/del(7q)]
- des pertes totales des chromosomes 5 et/ou 7 (-5 ; -7 = monosomie 5 ; 7)

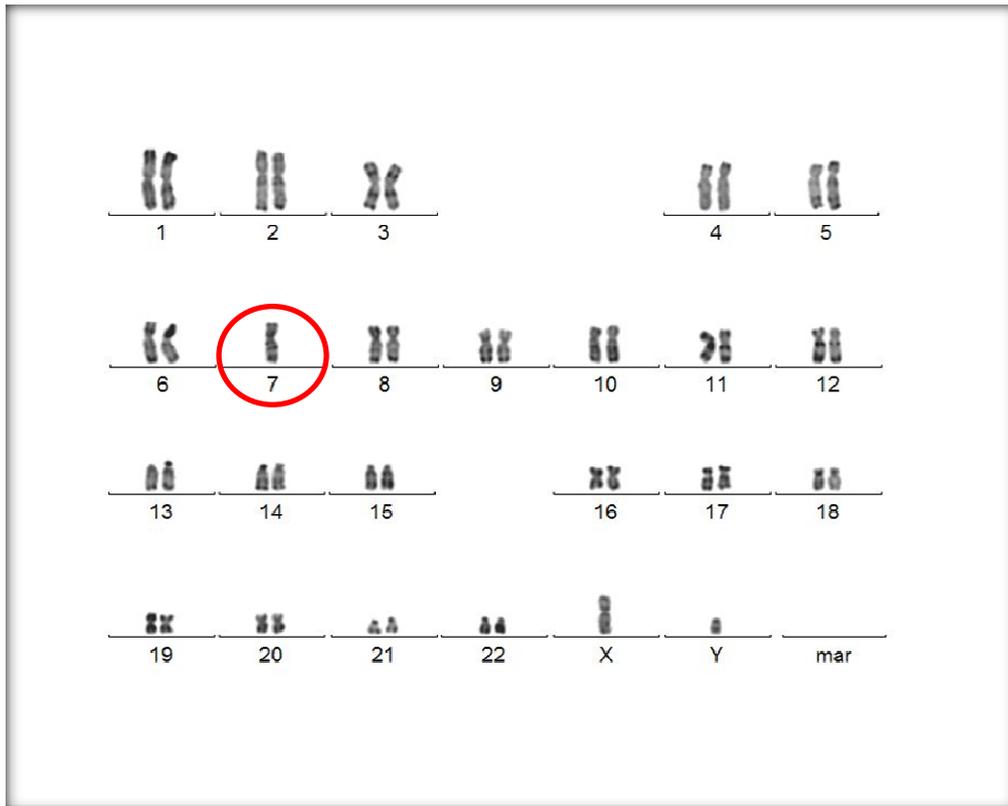
(Figure n°4)

Ces altérations cytogénétiques sont les plus fréquemment rencontrées dans les HM-t. En effet, les **anomalies des chromosomes 5 et/ou 7** sont retrouvées dans 50 à 70 % des SMD-t et dans 40 à 50 % des LAM-t. Certaines séries de patients montrent même plus de 90% de LAM-t avec ce type d'anomalies (Smith et al, 2003). Contrairement aux HM-t, seulement 15 à 25 % des SMD et LAM de novo montrent des anomalies des chromosomes 5 et/ou 7. Les anomalies des chromosomes 5 et 7 peuvent être concomitantes et sont souvent associées à un **caryotype complexe** comportant de façon récurrente d'autres aberrations chromosomiques (Figure n°5).

Les **agents alkylants induisent classiquement ce type d'anomalies cytogénétiques** : la plus courante étant la monosomie 7 suivie par la délétion du bras long du chromosome 5 et la monosomie 5 (Larson, 2009).

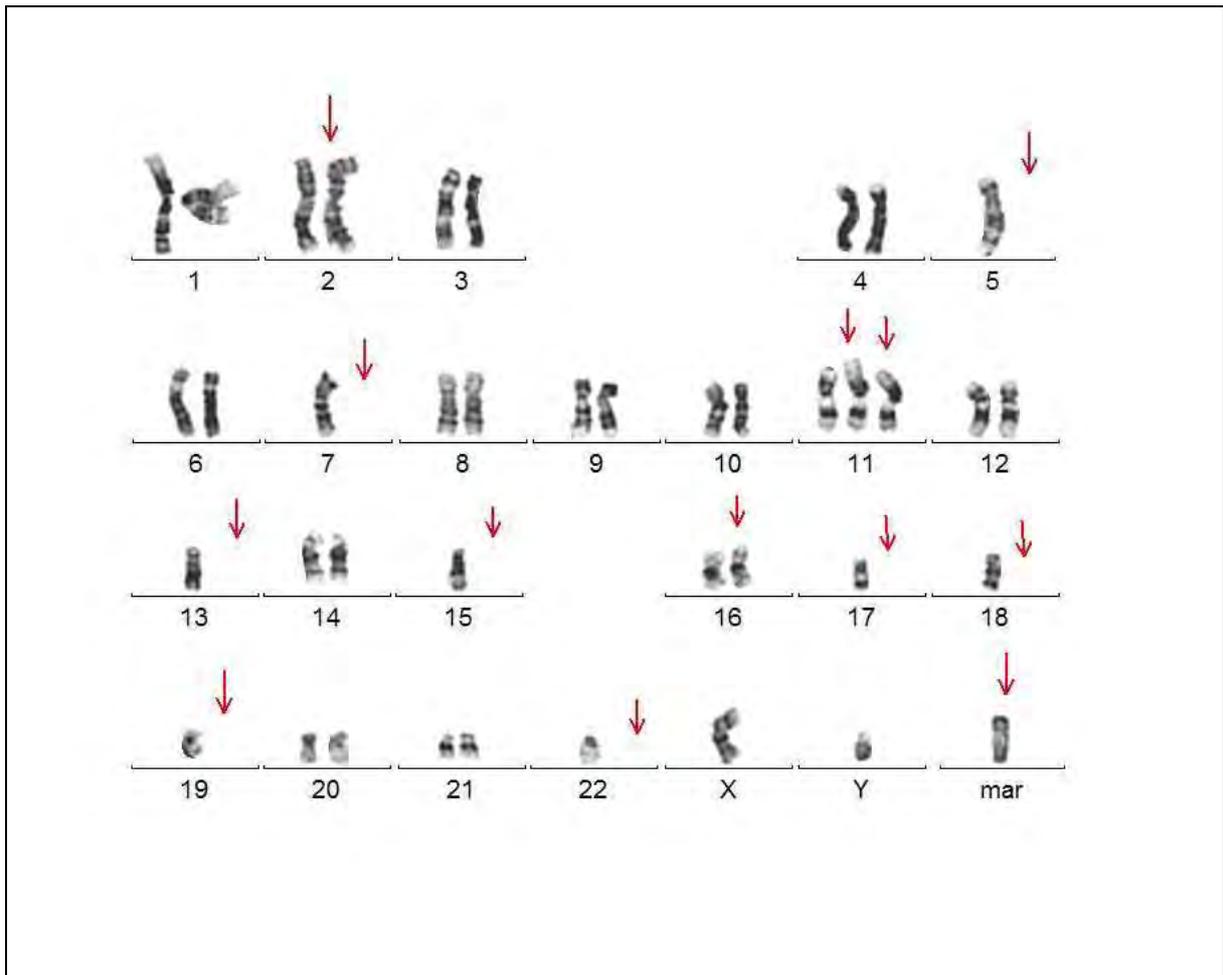
Ce premier sous-groupe est composé de patients plutôt âgés souvent diagnostiqués au stade de SMD. Le pronostic de ces HM-t est majoritairement très sombre et l'évolution rapidement fatale.

**Figure n°4 : Caryotype avec monosomie 7 (bandes RHG):**



**NB :** La monosomie 7 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment retrouvée dans les hémopathies myéloïdes induites par les agents alkylants.

**Figure n°5 : Caryotype complexe (bandes GTG) :**



Flèches rouges montrant les nombreuses altérations du caryotype : gain de matériel chromosomique sur le bras court d'un des chromosomes 2 et 16 ; monosomies 5, 7, 13, 15, 17, 18, 19 et 22 ainsi qu'une trisomie 11.

Mar : chromosome marqueur  
(= chromosome non identifié)

**Le deuxième sous-groupe** rassemble des patients plus jeunes caractérisés par la présence d'une **translocation chromosomique réciproque** sans perte ou gain de matériel chromosomique apparent. Les translocations les plus fréquemment rencontrées impliquent les bandes chromosomiques 11q23 et 21q22 codant respectivement pour les gènes MLL et AML1/RUNX1 (Figure n°6). Ces anomalies cytogénétiques sont majoritairement retrouvées isolées et ces patients sont surtout diagnostiqués au stade de LAM. Les translocations réciproques sont rarement rencontrées dans les SMD-t et concernent 10 à 15 % des LAM-t, une fréquence similaire à celle observée pour les LAM de novo. Ces réarrangements géniques aboutissent à la perte de fonction de façon dominante des protéines codées par ces gènes. Ces protéines sont majoritairement des facteurs de transcription, dont la perte d'expression est à l'origine d'un défaut de différenciation de la cellule hématopoïétique.

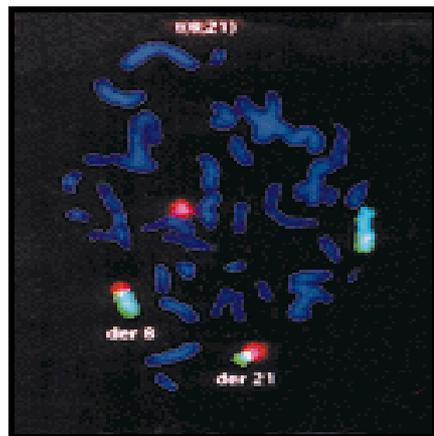
Ce deuxième groupe d'anomalies cytogénétiques est essentiellement rencontré dans les **LAM induites par les inhibiteurs de topoisomérases II**. Ces altérations cytogénétiques sont souvent les seules diagnostiquées sur le caryotype des hémopathies secondaires aux inhibiteurs de topoisomérase II (Pederson et al, 1991). Les partenaires de MLL dans les translocations impliquant 11q23 sont très nombreux et on compte aujourd'hui plus de 40 gènes associés. La survie varie en fonction des partenaires de MLL impliqués dans la translocation chromosomique.

Les translocations t(15;17), t(8;21) ainsi que des inversions du chromosome 16 [inv(16)] ont également été rapportées lors d'administration d'inhibiteurs de topoisomérase II et appartiennent à un groupe de bon pronostic (Beaumont et al, 2003 ; Rowley et al, 2002 ; Quesnel et al, 1993). Il existe une thérapeutique ciblée pour la translocation impliquant en 17q21 le gène de l'acide rétinoïque, l'ATRA (Vesanoid®) à l'origine du bon pronostic des LAM présentant cette translocation, les LAM promyélocytaire / M3 (Figure n°7).

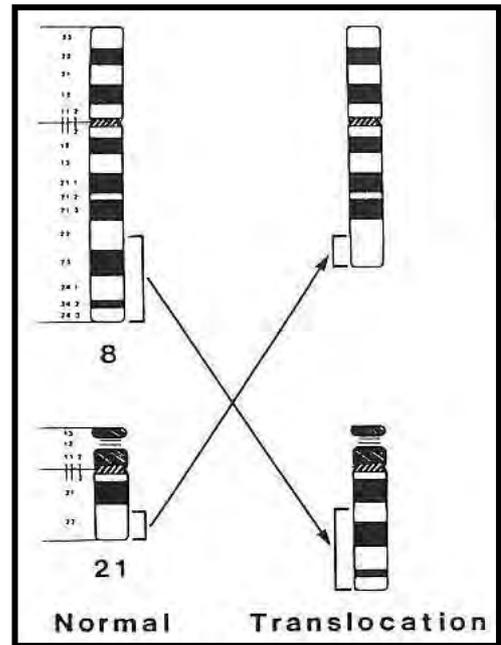
**Figure n°6 : Translocation impliquant la région 21q22 et le gène AML1/RUNX1 retrouvée dans les HM induites par les inhibiteurs de topoisomérase II :**



Cytogénétique



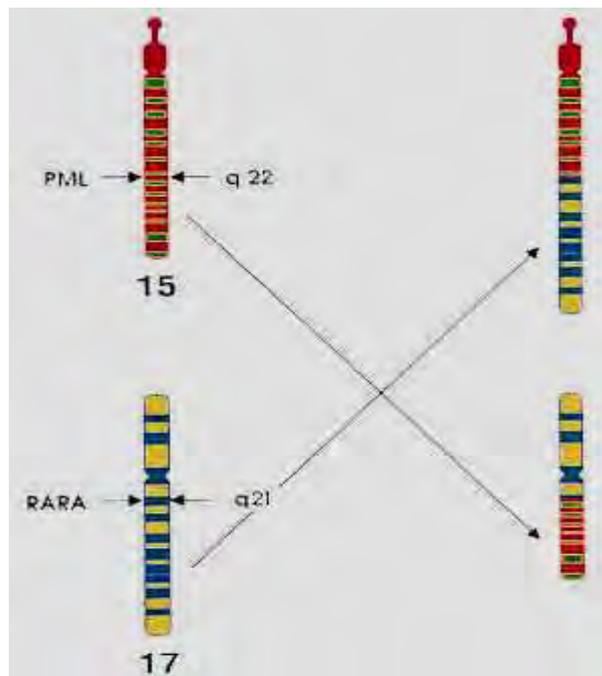
FISH



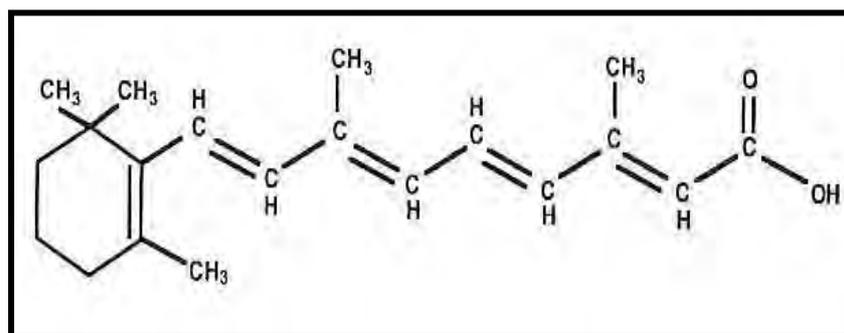
Réarrangement génique AML1/ETO

FISH : Technique d'Hybridation en Fluorescence in Situ

**Figure n°7 : Translocation t(15 ;17) impliquant le gène du récepteur à l'acide rétinoïque (RARA) et structure chimique de la thérapie ciblée utilisée pour le traitement des hémopathies présentant cette translocation :**



Réarrangement génique PML-RAR $\alpha$



Molécule d'ATRA (Acide Tout Trans Rétinoïque)

**Le troisième sous groupe** inclut des patients montrant un **caryotype normal**. Les caryotypes normaux sont peu fréquents dans les HM-t (5-15%) alors qu'ils sont retrouvés dans plus de la moitié des SMD et LAM de novo.

## **2. Les anomalies moléculaires décrites dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites**

Le pronostic de survie des patients présentant un caryotype normal est difficile à évaluer. Récemment et plus particulièrement dans le sous-groupe des LAM, plusieurs altérations moléculaires ont été identifiées permettant de mieux classer les patients et d'adapter plus précocement et efficacement leur traitement (Schlenk et al, 2008). Actuellement, 3 gènes sont systématiquement séquencés pour les LAM à caryotype normal au diagnostic : le gène **FLT3**, codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase, le gène **NPM1** régulant la transcription et le gène **CEBPA** codant pour un facteur de transcription.

(Figure n°8)

Les mutations de FLT3 sont considérées comme de mauvais pronostic alors que les mutations de NPM1 et de CEBPA sont plutôt de bon pronostic (Schniter et al, 2002 ; Dohner et al, 2005 ; Preudhomme et al, 2002). Cependant les mutations de NPM1 et CEBPA sont peu fréquentes dans les LAM-t (<15 % pour NPM1 et <1% pour CEBPA) (Pederson et al, 2007).

Un autre gène, P53, est muté dans 25% des HM-t alors qu'il n'est muté que dans 10% des LAM de novo (Quian et al, 2009), ses mutations ont été décrites dans de nombreuses tumeurs solides. Les **mutations de P53** sont classiquement associées à des caryotypes complexes et à un pronostic de survie très sombre (Christiansen et al, 2001).

**Figure n°8 : Gènes séquencés en clinique dans les LAM à caryotype normal et pronostic :**

(Schniter et al, 2002 ; Dohner et al, 2005 ; Preudhomme et al, 2002)

<p><b>Bon pronostic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mutations de CEBPA</li><li>▪ Mutations de NPM1</li></ul> <p><b>Mauvais pronostic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mutations de FLT3 (type ITD)</li></ul>
---

ITD (Internal Tandem Duplication) : mutation de type duplication concernant plusieurs dizaines de paires de bases

## ***D. Intérêts de l'étude des hémopathies myéloïdes chimio-induites***

Les HM-t représentent la **plus sérieuse des complications à long terme du traitement du cancer** tant par leur mauvais pronostic de survie que par la difficulté à les traiter. Elles partagent des anomalies génétiques communes aux SMD et LAM de novo et peuvent constituer un bon modèle d'étude des facteurs de risque de ces hémopathies très hétérogènes (Larson et al, 2005).

Leurs caractéristiques et la chronologie de leur développement dépendent de la chimiothérapie administrée lors de la néoplasie primitive et de sa dose cumulée (Godley et Larson, 2008). Bien qu'une relation entre l'administration de certaines chimiothérapies et certains types d'hémopathies myéloïdes ait été établie, le mécanisme physiopathologique précis demeure inconnu. Plusieurs hypothèses ont été proposées.

Dans le cas des délétions chromosomiques, un des deux allèles d'un potentiel gène suppresseur de tumeur peut être inactivé. Cependant, pour que la cellule puisse acquérir un potentiel prolifératif, le second allèle doit être également inactivé car la perte d'un seul gène suppresseur est rarement suffisante pour donner un phénotype malin. Parfois, un des deux allèles peut déjà être muté de façon constitutionnelle. De nombreux modèles de leucémogénèse montrent que c'est l'accumulation de diverses altérations moléculaires qui est à l'origine de la transformation de la cellule souche hématopoïétique normale en cellule leucémique.

Les translocations chromosomiques peuvent activer un oncogène de façon dominante. Les réarrangements chromosomiques, comme certains impliquant le gène MLL en 11q23, peuvent former un gène de fusion qui agit en oncogène dominant.

Des études récentes basées sur des techniques d'étude génomique à grande échelle ont montré une prédisposition génétique au développement d'HM-t, avec un polymorphisme de

certaines gènes codant pour le métabolisme des chimiothérapies et la réparation de l'ADN (Seedhouse C, et al, 2007). La recherche en pharmacogénomique doit encore apporter de nombreuses données pour mieux comprendre ces mécanismes moléculaires. La pharmacovigilance, associée à de telles études, pourrait constituer une méthode d'analyse prospective et préventive optimale de ce type d'EI.

Plusieurs études ont montré des différences d'incidence de survenue d'HM-t selon la nature de la chimiothérapie incriminée. Des incertitudes subsistent quant au potentiel leucémogène d'autres chimiothérapies n'appartenant ni aux alkylants ni aux inhibiteurs de topoisomérase II, c'est le cas d'un antimétabolite, la fludarabine (Coso et al, 1999). Dans la mesure où le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes repose le plus souvent sur une association de chimiothérapie et de radiothérapie, ou sur des protocoles de polychimiothérapie, on dispose de très peu de séries homogènes de malades traités par un seul agent cytotoxique et ayant un recul suffisant. Il est donc très difficile d'évaluer le risque lié à tel ou à tel agent anticancéreux. De grandes études rétrospectives ou prospectives doivent donc être menées pour mieux caractériser l'impact leucémogène des chimiothérapies anticancéreuses dans le but d'optimiser leur balance bénéfice-risque.

## IV. LA PHARMACOVIGILANCE DES HEMOPATHIES MYELOIDES CHIMIO- INDUITES AU SEIN D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

---

### *A. L'apport du pharmacien hospitalier en pharmacovigilance dans un centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC)*

La pharmacovigilance est complexe en cancérologie du fait de l'**index thérapeutique étroit** des traitements anticancéreux. La iatrogénie médicamenteuse en oncologie est très **hétérogène**, les toxicités pouvant être immédiates ou survenir plusieurs années après la fin du traitement. De plus, la cancérologie est une discipline médicale en évolution permanente avec l'**apparition constante de nombreux nouveaux traitements**. Etant donné le risque de complications sévères provenant des traitements anticancéreux, le maximum de sécurité s'impose pour réduire le plus possible les risques d'erreurs médicamenteuses et leurs conséquences.

Dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) en relation avec les services de cancérologie, le pharmacien hospitalier participe activement à la qualité des soins. La préparation des poches de chimiothérapie se fait dans des **unités de reconstitutions centralisées** (URC) sous la responsabilité d'un pharmacien hospitalier. Le pharmacien hospitalier est ainsi en étroite collaboration avec les médecins-oncologues prescripteurs.

Après un « feu vert » médical garantissant l'aptitude clinique du patient à pouvoir recevoir sa chimiothérapie anticancéreuse, les prescriptions médicales sont validées avant leur préparation, par le pharmacien. Les prescriptions médicales sont informatisées et des logiciels informatiques de préparation des chimiothérapies sont utilisés.

Le circuit de fabrication des poches de chimiothérapie est rigoureusement contrôlé avec successivement la validation de la prescription par le pharmacien avant préparation, puis

une vérification du plateau de préparation des chimiothérapies, une vérification par une double lecture des volumes prélevés du préparateur réalisant la préparation, une validation du produit fini et des étiquetages des poches de chimiothérapies avant la livraison au service de soins.

Au sein des URC, les prescriptions informatiques des traitements anticancéreux sont archivées. Le fonctionnement de l'URC permet de connaître exactement les quantités reçues par patient et des suivis thérapeutiques des patients peuvent ainsi être mis en place. Les doses cumulées de certains cytotoxiques peuvent être contrôlées grâce à des systèmes d'alerte informatique lors de l'atteinte de doses critiques. Par exemple, la dose cumulée de la bléomycine ne doit pas dépassée 300 mg. Au delà de cette dose, il existe un risque supérieur à 10% de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse irréversible (Sleijfer, 2001). Une surveillance pulmonaire doit être ainsi effectuée à partir d'une dose cumulée de 200 mg.

Selon la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie et le plan cancer, le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer doit bénéficier d'un avis émis lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le pharmacien hospitalier peut participer aux RCP et ainsi apporter ses connaissances en termes de sécurisation de l'utilisation des médicaments. En y participant ou en mettant en place un système de recueil des effets indésirables, de nombreux EI peuvent être collectés.

Dans le cadre de l'organisation mise en place de la prescription à la dispensation des chimiothérapies, plusieurs projets ont convergés vers une amélioration de la qualité des soins parmi lesquels l'ensemble des audits réalisés dans l'établissement de santé selon le contrat de bon usage, le projet Mission d'Expertise et Audit Hospitalier (MEAH), et la mise en place de revue de morbi-mortalité (RMM).

Dans le cadre de ces projets, le pharmacien responsable de la PV de l'institut Paoli-Calmettes a cherché à trouver des points d'amélioration des déclarations spontanées des EI, d'un point de vue quantitatif mais aussi « qualitatif ».

Pour cela, deux axes d'amélioration ont été investigués :

➤ Les retours de poches de chimiothérapie non administrées sont précisément documentées afin d'identifier les causes de non administration. Lorsque la cause est un EI, l'EI est déclaré au CRPV. Ce projet rentre dans le cadre de la MEAH.

➤ Un recueil exhaustif des hémopathies secondaires aux chimiothérapies a été organisé auprès des services d'onco-hématologie. C'est dans le cadre de ce deuxième projet que j'ai travaillé en collaboration avec le CRPV de Marseille.

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 l'incidence des hémopathies myéloïdes chimio-induites. Une collaboration étroite entre pharmacien hospitalier et médecin oncologue ou onco-hématologue a été organisée au sein de l'institut Paoli-Calmettes afin d'améliorer les déclarations de ces EI graves des anticancéreux.

## ***B. La pharmacovigilance des hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie sur une année au sein d'un CRLCC***

### **1. Matériel et méthodes**

Depuis mars 2008, un recueil systématique des cas de LAM et SMD secondaires à l'utilisation de chimiothérapie a été organisé lors des RCP du service d'onco-hématologie de l'institut Paoli-Calmettes.

Une liste de ces HM avec les noms des patients et leur date de diagnostic est régulièrement adressée au pharmacien responsable de la PV du centre.

Les dossiers médicaux informatisés (logiciel CrossWay®, Cegedim) ont été analysés afin de renseigner :

- le sexe et l'âge des patients au moment du diagnostic de l'HM-t
- la nature du cancer antérieur
- le type d'hémopathie myéloïde (classification FAB pour les LAM et OMS pour les SMD)
- le délai entre la première cure de chimiothérapie et l'apparition de l'HM-t
- la nature et le nombre de cures de chimiothérapie administrée
- les doses cumulées de chimiothérapies (en mg/m<sup>2</sup>)
- l'utilisation ou non de radiothérapie
- les anomalies cytogénétiques observées sur les caryotypes

Ces données sont rapportées dans le tableau n°6.

SEXE AGE	CANCER ANTERIEUR	CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES	Nombre de cures (dose cumulée en mg/m <sup>2</sup> )	Alkylants	Inhibiteurs de Topo- isomérases II	Radionucléides	DELAI DE SURVENUE DE L'E1 (en années)	HEMOPATHIES SECONDAIRES	ANOMALIES CYTOGENETIQUES
F78	Adénocarcinome Anal	5-FLUOROURACILE CISPLATINE	non disponible	X		X	3	LAM-M6	Caryotype complexe avec monosomie 7 et trisomie 8
H61	Maladie de Hodgkin	VINCRIStINE BLEOMYCINE DOXORUBICINE VINBLASTINE CHLORMETHINE VINDESINE ETOPOSIDE	2 (2,8) 5 (25) 4 (100) 4 (24) 2 (12) 3 (6) 2 (120)	X	X	X	8,8	AREB	Caryotype normal
F30	Maladie de Hodgkin	DOXORUBICINE BLEOMYCINE VINCRIStINE DACARBAZINE	6 6 6 6	X	X	X	2,6	LAM-M4	t(9;11)(p22;q23)
H68	Poumon	CARPOPLATINE VINORELBINE	6 (2400) 6 (150)	X		X	2,9	LAM-M4	Caryotype complexe
F65	Poumon	DOCETAXEL CISPLATINE VINORELBINE	6 6 2	X		X	3,3	LAM-M4	Trisomie 8
F45	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE DOCETAXEL TRASTUZUMAB	4 (3000) 3 (450) 3 (12000) 4 (300)	X	X	X	2,7	AREB	Caryotype complexe avec déletion 7q et monosomie 5
F59	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAXOTERE TRASTUZUMAB	3 (1500) 3 (300) 3 (1500) 3 (300)	X	X	X	1,4	LAM-M0	t (1;11)(p32;q23)
F50	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE ANASTRAZOLE	6 (3000) 6 (600) 6 (3000)	X	X	X	2	LAM-M2	t(8;21)(q22;q22)
F65	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAXOTERE LETOZOLE ANASTRAZOLE FULVESTRANT	3 (1500) 3 (300) 3 (1500) 3 (300)	X	X	X	2,2	LAM-M3	t(15;17)(q22;q21)
F43	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE TRASTUZUMAB	4 (2000) 4 (400) 4 (2000)	X	X	X	2	LAM-M4	t(11;19)(q23;p13)
F66	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE AROMASINE	6 (3000) 6 (600) 6 (3000)	X	X	X	7	LAM-M5	t(9;11)(p22;q23)
F38	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE	4 (2000) 4 (400) 4 (2000)	X	X	X	4	LAM-M5	Caryotype complexe
F40	Sein	EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAXOTERE LETOZOLE	4 4 4	X	X	X	1	LAM-M5	Trisomie 8 et t(1;11)(p32-33;q23)
F72	Sein	5-FLUOROURACILE EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE TAMOXIFENE	6 (3000) 6 (450) 6 (3000)	X	X	X	1,6	LAM-M5	t(8;16)(p11;p13)
F56	Tumeur cardiaque	IFOSFAMIDE DOXORUBICINE	6 6	X	X		2,3	SMD Inclassable	t(3;21)(q26;q22) et monosomie 7
F65	Thymome	CYCLOPHOSPHAMIDE DOXORUBICINE CISPLATINE	4 4 4	X	X	X	2	LAM-M2	Caryotype complexe avec déletions 5q et 7q
F47	Uterus	CISPLATINE	3 (120)	X		X	1,4	LAM-M3	t(15;17)(q22;q21)

**Tableau n°6 : Tableau récapitulatif des 17 HM-t collectées de mars 2008 à février 2009 à l'institut Paoli-Calmettes**

**En rouge : Agents alkylants et leurs anomalies cytogénétiques classiquement induites**

**En bleu : Inhibiteurs de topoisomérase II et leurs anomalies cytogénétiques classiquement induites**

## 2. Résultats

### ➤ Nombre et type d'hémopathies myéloïdes chimio-induites collectées :

**Dix-sept HM-t** ont été signalées suite aux RCP du service d'onco-hématologie de l'institut Paoli-Calmettes sur une **durée de 1 an**, de mars 2008 à février 2009. Elles se répartissent en **14 LAM** et **3 SMD** (Figure n°9).

Les sous-types majoritaires de la classification FAB étaient les **LAM-M4** et **LAM-M5** au nombre de 4 (24 %), respectivement leucémies aiguës myélomonocytaires et monoblastiques.

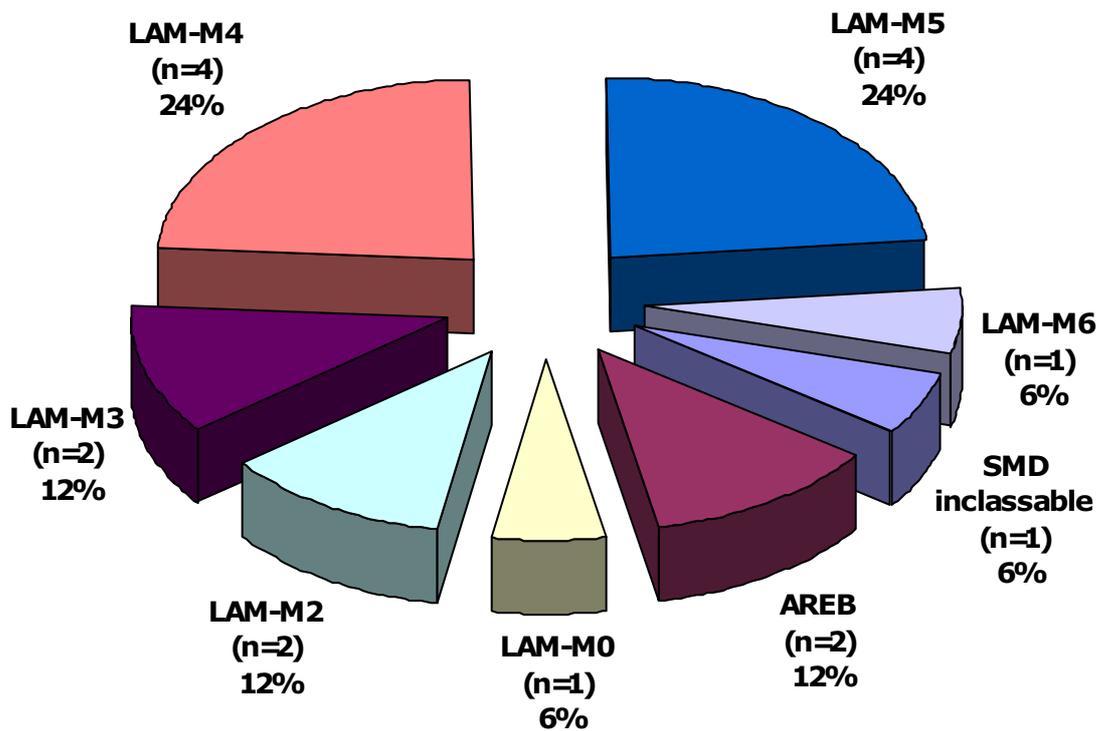
### ➤ Caractéristiques des patients atteints d'hémopathies myéloïdes chimio-induites collectées :

Les hémopathies myéloïdes chimio-induites ont été retrouvées chez **15 femmes** pour seulement 2 hommes (Figure n°10). Ces proportions sont néanmoins à corrélérer avec le type de néoplasie primitive.

En effet, les cancers antérieurs étaient majoritairement représentés par les **cancers du sein** (n=9 ; 52%). Les autres néoplasies antérieures étaient hétérogènes : 2 cancers du poumon, 2 maladies de Hodgkin, un adénocarcinome anal, une tumeur cardiaque (myxome de l'oreillette gauche), un thymome et un cancer utérin (Figure n°11).

L'âge médian de diagnostic du SMD ou de la LAM secondaire dans l'étude était de **59 ans** (min : 30 ans ; max : 78 ans).

**Figure n°9 : Répartition des 17 hémopathies myéloïdes secondaires collectées à l'institut Paoli-Calmettes de mars 2008 à février 2009 :**

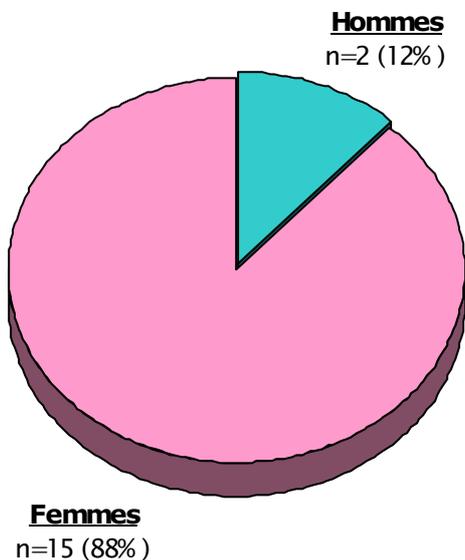


SMD : syndromes myélodysplasiques (selon classification OMS)

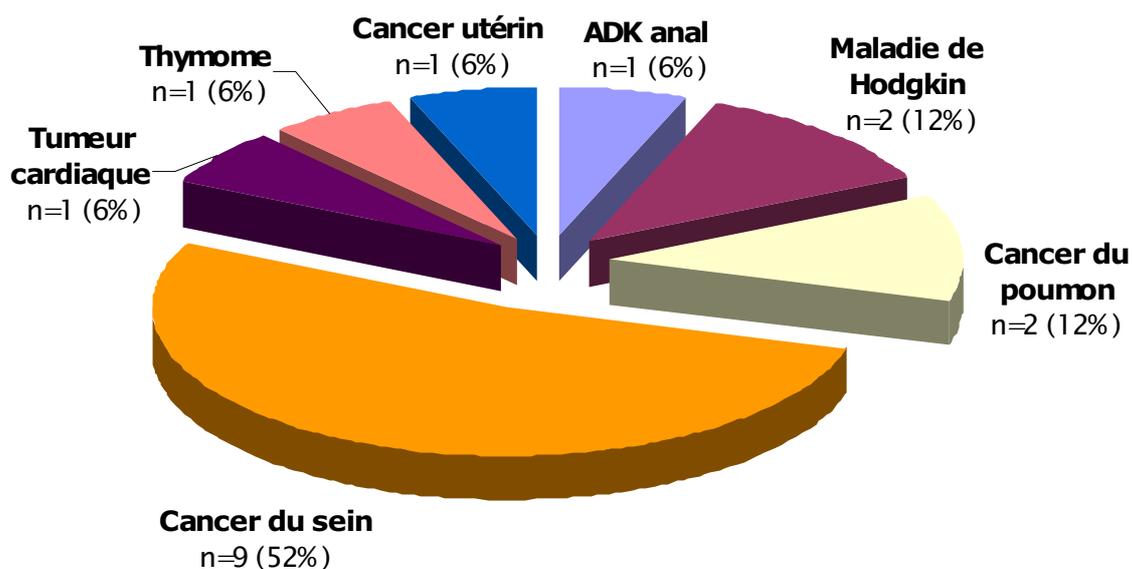
AREB : Anémie réfractaire avec excès de blastes

LAM : leucémies aiguës myéloïdes (selon classification FAB)

**Figure n°10 : Répartition des 17 hémopathies myéloïdes chimio-induites en fonction du sexe des patients du panel d'HM-t collectées :**



**Figure n°11 : Répartition des hémopathies myéloïdes chimio-induites à l'institut Paoli-Calmettes de mars 2008 à février 2009, en fonction de la nature du cancer antérieur :**



➤ **Délai de survenue des HM-t collectées et chimiothérapies incriminées :**

Le délai médian d'apparition de l'EI était de 2,3 ans après le début du traitement de la néoplasie primitive (min : 1 an ; max : 8,8 ans). Cette étude ne permet pas de différencier les délais entre les 2 classes de chimiothérapies leucémogènes car 100% des patients avaient reçu des agents alkylants et 76% des inhibiteurs de topoisomérase II.

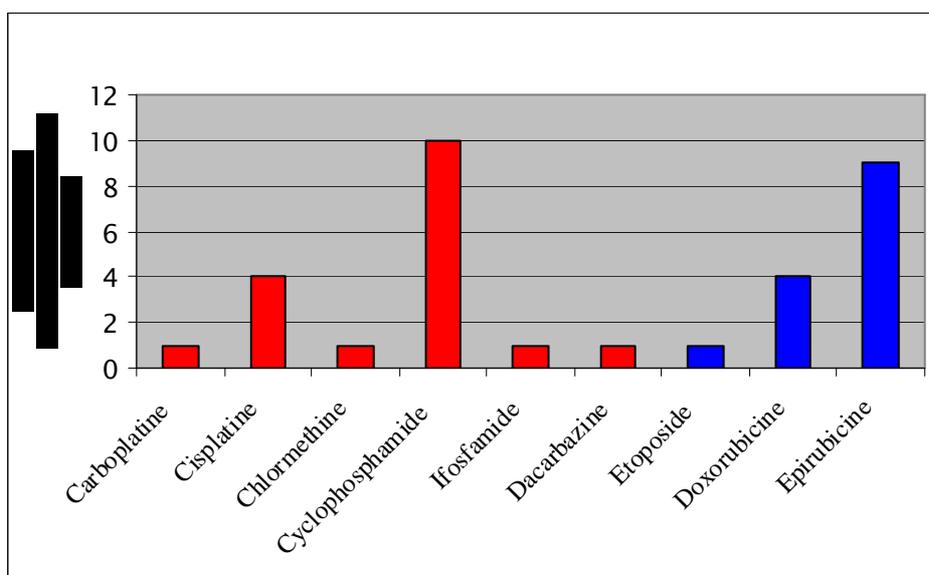
Il est à noter qu'un seul patient de notre panel n'avait pas reçu de radiothérapie.

Dans notre étude, les chimiothérapies décrites comme leucémogènes ont été regroupées dans le tableau n°7. Les plus fréquemment retrouvées étaient le cyclophosphamide et l'épirubicine, respectivement 10 et 9 fois (Figure n°12). Ces deux chimiothérapies avec le 5-Fluorouracile appartenaient dans 8 cas au protocole FEC utilisé dans le traitement adjuvant de cancers du sein. Parmi les alkylants, les moutardes à l'azote sont les plus incriminées [cyclophosphamide (10 fois), ifosfamide (1), chlorméthine (1)] et parmi les inhibiteurs de topoisomérase II, ce sont les anthracyclines [Epirubicine (9 fois) et doxorubicine (4)].

Les doses précises de cytotoxiques administrées n'étaient pas renseignées dans un tiers des dossiers patients consultés (cancers primitifs traités dans d'autres centres hospitaliers), les doses cumulées reçues n'ont pas été analysées mais il est intéressant de les renseigner dans l'optique d'un plus grand registre d'HM-t.

**Tableau n°7 et Figure n°12 : Chimiothérapies leucémogènes administrées pour le traitement du cancer antérieur aux HM-t collectées (Nombre de patients):**

		Nombre de patients ayant reçu la chimiothérapie leucémogène	Nombre de patients ayant reçu la chimiothérapie leucémogène	
Alkylants et apparentés	Carboplatine	1	Platines	5
	Cisplatine	4		
	Chlorméthine	1	Moutardes à l'azote	12
	Cyclophosphamide	10		
	Ifosfamide	1		
	Dacarbazine	1	Autres alkylants	1
Inhibiteurs de topoisomérase II (IT-II)	Etoposide	1	IT-II non intercalants	1
	Doxorubicine	4	IT-II intercalants (Anthracyclines)	13
	Epirubicine	9		



**En rouge : Agents alkylants**

**En bleu : Inhibiteurs de topoisomérase II**

➤ **Anomalies cytogénétiques rencontrées dans les HM-t collectées :  
(Tableau n°8 et Figure n°13)**

Un seul patient présente un caryotype normal (6%).

Cette étude montre des anomalies cytogénétiques diverses :

➤ Des anomalies typiques des alkylants :

⇒ 4 pertes partielles ou totales d'un chromosome 7 (24%)

⇒ 2 pertes partielles ou totales d'un chromosome 5 (12%)

⇒ 5 patients présentent un caryotype complexe (30 %)

Parmi les 5 caryotypes complexes, 3 sont associés à des pertes partielles ou totales d'un chromosome 5 et/ou 7.

➤ Des anomalies typiques des inhibiteurs de topoisomérase II :

⇒ 5 translocations chromosomiques impliquant le gène MLL en 11q23 (30%)

⇒ 2 translocations chromosomiques impliquant le gène AML1/RUNX1 en 21q22 (12%)

⇒ 2 translocations chromosomiques impliquant le gène RARA en 17q21 (12%)

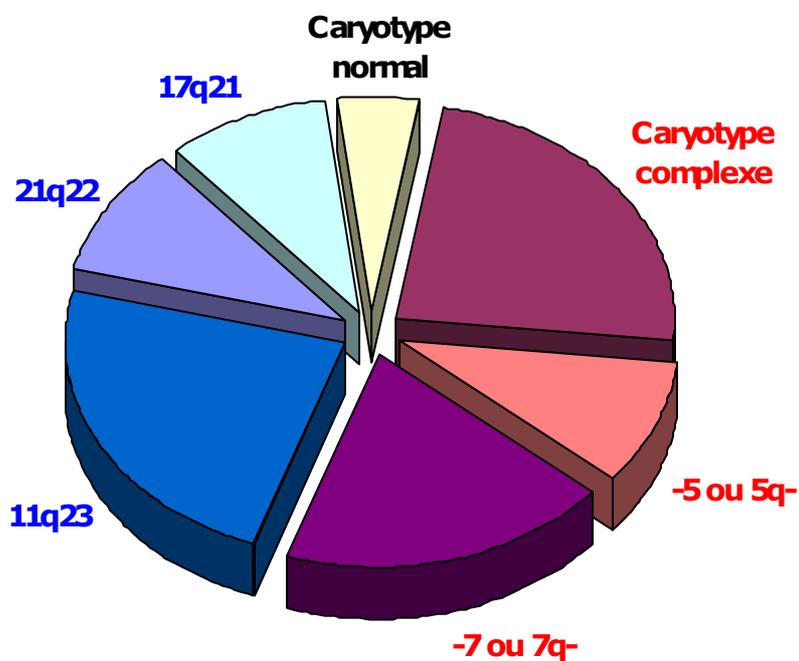
Ces 3 types de translocations sont majoritairement retrouvées isolées (les seules diagnostiquées) sur le caryotype des hémopathies secondaires aux inhibiteurs de topoisomérase II.

**Tableau n°8 et Figure n°13 : Principales anomalies cytogénétiques rencontrées dans les HM collectées :**

<u>Caryotype</u>	Nombre (%)
Caryotype normal	1 (6)
<b>Caryotype complexe</b>	<b>5 (30)</b>
<b>Perte partielle ou totale d'un chromosome 7</b>	<b>4 (24)</b>
<b>Perte partielle ou totale d'un chromosome 5</b>	<b>2 (12)</b>
11q23 (MLL)	5 (30)
21q22 (RUNX1)	2 (12)
17q21 (RARA)	2 (12)

**En rouge :** Anomalies classiquement causées par des agents alkylants

**En bleu :** Anomalies classiquement causées par des inhibiteurs de topoisomérase II (Translocations chromosomiques)



### 3. Discussion

En 2008, 135 LAM ont été diagnostiquées à l'institut Paoli-Calmettes (selon le rapport d'activité interne 2008). Nous avons collecté sur un an 14 LAM (plus 3 SMD) induits par des chimiothérapies anticancéreuses, entre mars 2008 et février 2009. La proportion de LAM secondaires dans notre étude représente donc environ 10,5% de l'ensemble des LAM diagnostiquées sur cette période. Ce pourcentage correspond aux données de la littérature qui se situent entre 10 et 20% (Leone et al, 2009). L'organisation mise en place entre pharmacien hospitalier et médecin oncologue, ainsi que l'informatisation du dossier patient et du circuit du médicament ont donc permis, d'une part, de collecter les données nécessaires aux déclarations de PV et, d'autre part, d'être exhaustif dans les cas signalés.

Dans notre étude, le délai médian de survenue de l'HM-t était de 2,3 ans après le début de la chimiothérapie (min : 1 an ; max : 8,8 ans). Nous observons donc globalement un délai en rapport avec les données publiées (Larson, 2009) : les HM induites par les inhibiteurs de topoisomérase II se développent en moyenne en 1 à 2 ans contre environ 5 ans pour celles induites par les alkylants. Plus de 75% des patients de notre panel avaient reçu une association des 2 classes d'agents leucémogènes.

Le cancer du sein et la maladie de Hodgkin sont les néoplasies antérieures les plus fréquentes chez les adultes développant une HM-t (Rowley et al, 2002 ; Smith et al, 2003). Nous avons retrouvé les mêmes données dans notre étude (52% de cancer du sein et 12% de maladie de Hogkin).

Dans notre panel, la fréquence élevée d'HM-t chez la femme (90%) est à corrélérer avec la proportion importante de cancers féminins (59%) : 9 cancers du sein et 1 cancer de l'utérus. Le cancer du sein est la pathologie cancéreuse la plus fréquemment prise en charge à l'institut

Paoli-Calmettes (près de 30% des cancers) et ainsi une majorité de femmes y est traitée (63%) (Rapport d'activité interne 2008). Nous n'avons pas pu calculer la fréquence des cancers du sein affectés secondairement d'HM-t sur l'institut Paoli-Calmettes, car plusieurs cancers du sein primitifs dans notre étude avaient été traités dans un autre centre hospitalier.

L'utilisation de plus en plus fréquente de traitements adjuvants dans les stratégies thérapeutiques appliquées au cancer du sein, même à un stade localisé, fait qu'un nombre de plus en plus important de femmes est soumis à des traitements cytotoxiques. Le risque de LA secondaire a pu être étudié sur une cohorte de 82.700 femmes ayant eu un cancer du sein (Curtis et al, 1992). Après irradiation seule, le risque est augmenté d'un facteur 2 ; en l'absence d'irradiation, après un traitement incluant des alkylants, le risque est multiplié par 10 ; après alkylants et irradiation, il est multiplié par 17. C'est cette association alkylants radiothérapie que nous retrouvons dans notre série de 9 cancers du sein, avec l'ajout en plus d'un inhibiteur de topoisomérase II.

Nous retrouvons une majorité (47%) de LAM secondaires de type M4 et M5. Ces deux types de LAM associés à une translocation 11q23 sont classiquement retrouvés suite à l'administration d'inhibiteurs de topoisomérase II (Pedersen et al, 1992). Nous retrouvons 3 patients dans ce cas dans notre étude parmi les 14 patients ayant reçu un inhibiteur de topoisomérase II. La translocation impliquant le gène MLL en 11q23 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment rencontrée dans notre série de patients (n=5), présente chez 5 patients ayant reçu un inhibiteur de topoisomérase II.

Par ailleurs, nous retrouvons 2 translocations impliquant le gène AML1/RUNX1 également décrites dans les LAM induites par les inhibiteurs de topoisomérase II. Les 2 patients ayant cette translocation avaient reçu de la doxorubicine.

Une des 2 translocations impliquant le gène RARA était observée chez un patient n'ayant pas reçu d'inhibiteur de topoisomérase II mais du cisplatine comme seule

chimiothérapie anticancéreuse, associée à de la radiothérapie. Dans ce dernier cas, la leucémie promyélocytaire (LAM3) secondaire a probablement été induite par la radiothérapie comme cela a déjà été montré dans une étude menée par Beaumont et al. en 2003 où 23 patients sur 106 (22%) ont développé une LAM3 en n'ayant reçu uniquement de la radiothérapie comme traitement de leur néoplasie primitive. Aucune LAM-3 induite par des dérivés du platine n'a été rapportée dans la littérature.

La deuxième anomalie cytogénétique la plus fréquemment retrouvée est une perte partielle ou totale du chromosome 7 (n=4). Il y a également 2 pertes au niveau de la 5<sup>ème</sup> paire. Dans la majorité des cas, ces 2 anomalies étaient associées à un caryotype complexe, affectant près d'un tiers des patients de la série. Ces anomalies cytogénétiques sont classiquement associées aux SMD et LAM induits par les agents alkylants (Larson, 2009). Les 17 patients de notre série avaient tous reçu des alkylants dans le traitement de leur néoplasie primitive.

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). Les rôles respectifs de la radiothérapie et des différentes associations de chimiothérapies ainsi que leur schéma d'administration n'est pas analysable à travers ce type de recueil de données. Pour mieux identifier les facteurs de risque, il serait nécessaire de surveiller sur une période prolongée un grand nombre de patients. La mise en place d'un **registre national de patients recensant tous les cas d'hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie** devrait être réalisée. Ce registre permettrait une meilleure appréciation du rapport bénéfice/risque au long court des anticancéreux, notamment des plus récents, et constituerait un moyen d'informer les patients.

A partir du registre national, une surveillance des doses cumulées des molécules décrites comme les plus leucémogènes pourrait être effectuée afin d'identifier les doses

cumulées pour lesquelles le risque de développement d'une HM-t est statistiquement plus élevé.

Une alerte peut être générée par les logiciels de reconstitution des chimiothérapies lors de l'atteinte d'une dose cumulée seuil. Certaines URC (Guenfoudi et al, 1998) ont déjà mis en place cette mesure pour une dose cumulée maximale de 2000 mg/m<sup>2</sup> pour l'étoposide, dose au-delà de laquelle un risque plus élevé d'HM a été retrouvé (Pedersen et al, 1991 ; Smith et al, 1994).

Les bases de données constituent une source d'information relativement efficace et non onéreuse. Leur intérêt principal est leur impact en amont sur les protocoles de chimiothérapies, visant à réduire l'exposition donc le risque de développer une HM-t. Des décroissances posologiques sous forme de diminution de dose et de fréquence d'administration peuvent être réalisées. C'est ce qui a été effectué, par exemple, pour l'étoposide dans les leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant (Pui et al, 1991 ; Smith et al, 1999). L'analyse de ces registres permet de choisir un protocole ayant un risque relatif de développer l'EI moins élevé, comme dans la maladie de Hodgkin où le protocole MOPP a été remplacé par le protocole ABVD considéré comme moins leucémogène (ABVD : doxorubicine, bléomycine, vincristine et dacarbazine) (Delwail et al, 2002). Plus récemment, une étude française, par l'intermédiaire du registre des cancers gynécologiques et du registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, a montré un potentiel leucémogène plus important de la mitoxantrone par rapport aux anthracyclines (Chaplain et al, 2000). Devant les résultats de l'enquête de PV menée en parallèle, la commission d'AMM a jugé en 2001 que l'intérêt thérapeutique de la mitoxantrone en situation adjuvante n'était pas démontré.

L'inconvénient principal de ce type de registre réside dans l'absence de population de contrôle et aux biais que cela peut générer. Un effet indésirable recensé peut être dû à un

facteur de risque non analysé comme un mode de vie particulier (tabac, exposition à des cancérogènes environnementaux) ou à une prédisposition génétique et non au traitement lui-même.

Néanmoins, la mise en place d'études prospectives d'un effet indésirable grâce à un registre de patients rentre dans une politique de gestion globale du risque médicamenteux qui permet de mieux identifier les facteurs de risque, notamment des toxicités tardives des chimiothérapies anticancéreuses. Ces registres constituent un **systeme efficace de veille sanitaire** et un **bon indicateur de qualité de soins**.

## V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

L'étude des médicaments au cours des essais cliniques réalisés avant leur commercialisation, ne permet pas d'évaluer tous les risques encourus lors de la prescription du médicament à une plus grande échelle en post-AMM.

Les données pharmacologiques connues au moment de la commercialisation d'un médicament demeurent souvent insuffisantes pour assurer une sécurité optimale d'utilisation chez tous les patients. En effet, les différentes phases d'essais cliniques (I, II, III) se déroulent dans des conditions strictes et en fonction de critères rigoureux (exclusion des sujets à risque, des plurimédications ; nombre restreint de sujets ; courte durée d'étude), loin des réalités de pratique médicale courante. Les essais cliniques s'avèrent plus adaptés à la validation de l'effet thérapeutique qu'à la détection des effets indésirables.

Les risques encourus lors d'une utilisation à plus large échelle, dans la « réalité clinique » et plus particulièrement ceux peu fréquents et survenant après plusieurs années ne peuvent être clairement identifiés lors de ces essais. Ces constatations imposent le développement d'une véritable phase IV pharmacovigilante et pharmaco-épidémiologique d'étude du médicament.

Les **déclarations spontanées d'effets indésirables** constituent la pierre angulaire du système de pharmacovigilance. Même si la notification des EI constitue une obligation légale imposée par le code de la santé publique, elle ne demeure pas moins issue d'une « démarche volontaire » des professionnels de santé et l'efficacité du système de pharmacovigilance actuel repose sur le respect d'une certaine « rigueur professionnelle ».

La **sous déclaration des effets indésirables** représente « l'envers du décor » de notre système de pharmacovigilance. Elle en constitue le principal facteur limitant. Le constat est alarmant : seulement 6 à 10 % des effets indésirables seraient actuellement déclarés (Feely et al, 1990). La sous déclaration retarde la détection des signaux d'effets indésirables graves (alertes) et par conséquent présente un impact négatif en terme de santé publique.

Les origines de la sous déclarations des EI médicamenteux sont multiples (Lopez-Gonzalez et al, 2009). Une des raisons les plus fréquemment avancées réside dans le fait que pour un EI grave connu, il semble inutile au professionnel de santé de passer du temps à le notifier au CRPV. Et pourtant, ces déclarations peuvent être à l'origine de prise de décision collective de bon usage du médicament (exemple : nouvelles recommandations de l'AFSSAPS pour la prescription du fondaparinux lors d'insuffisance rénale).

La sous-notification reconnaît également d'autres causes : difficulté de diagnostic de l'effet indésirable, méconnaissance du caractère obligatoire de la déclaration, manque de temps ou d'intérêt de la part du déclarant.

A l'inverse, la notification est d'autant meilleure que le médicament a été récemment mis sur le marché, que l'identification de la manifestation est facile, que l'effet indésirable est grave, que la relation causale est évidente et que la notification est incitée par des campagnes d'information (exemple : vaccin de l'hépatite B et manifestations neurologiques). La notification spontanée des EI est une méthode simple, facile et peu coûteuse qui permet le déclenchement d'alerte de santé publique et qui rend compte actuellement d'au moins 90 % des décisions en matière de pharmacovigilance.

A l'opposé de la notification spontanée des EI, la surveillance active de la sécurité d'utilisation des médicaments consiste en une collecte régulière et systématique d'informations sur une population spécifique présentant un EI particulier ou chez laquelle sont prescrits certains traitements. Les bases de données de sécurité clinique des médicaments

initiées lors des essais thérapeutiques, mentionnant des EI rares ou suspects, devraient systématiquement être poursuivies lors de la mise sur le marché.

Plusieurs pistes sont envisageables pour améliorer la pharmacovigilance. Dans l'évolution actuelle de notre système de santé, le pharmacien hospitalier a un rôle important à jouer dans l'amélioration de la PV au sein des établissements de santé.

Notre étude prend l'exemple de l'apport du pharmacien hospitalier dans un centre régional de lutte contre le cancer. Elle montre que l'instauration d'un **signalement systématique d'un EI grave précis** lors des réunions de concertation pluridisciplinaire suivi d'une déclaration de l'EI par le pharmacien hospitalier au CRPV est une méthode efficace. Une telle étude peut être prolongée dans le temps avec la mise en place en parallèle d'un registre prospectif local recensant tous les patients présentant l'EI. Cette méthode peut contribuer à améliorer la balance bénéfice risque des médicaments ayant des EI généralement sous-évalués, qui sont les EI rares et/ou survenant plusieurs années après leur administration.

Les anticancéreux ont comme principale caractéristique un index thérapeutique étroit. De plus, plusieurs traitements anticancéreux sont récemment apparus sur le marché, c'est notamment le cas des thérapeutiques ciblées qui présentent un profil de toxicité différent de celui des chimiothérapies classiquement utilisées (Robert et al, 2005). Grâce à l'informatisation des prescriptions médicales et du dossier patient, **les arrêts de traitement pour de telles molécules peuvent être répertoriés et analysés**. Il s'agit ensuite de préciser si l'arrêt du traitement est la conséquence d'un échec thérapeutique ou d'une éventuelle toxicité non tolérée par le patient. De telles études peuvent être menées sur une durée déterminée et chaque EI détecté devra faire l'objet d'une notification spontanée au CRPV. Il peut être également envisagé la présence d'une case **sur les ordonnances** pouvant être cochée (générant un signal d'alerte informatique si la prescription est informatisée), lors d'une nouvelle prescription suite à un arrêt de traitement à cause d'une intolérance médicamenteuse

(Bates, 2000). Le type d'EI à l'origine de l'arrêt du traitement devra être alors être précisé et le pharmacien hospitalier pourra ensuite le déclarer au CRPV.

**Les retours de poches de chimiothérapies** à la PUI en raison d'une absence d'administration doivent être tracés. Les causes de retour sont documentées et lorsqu'il s'agit d'un EI au moment de l'administration, celui-ci est déclaré au CRPV.

Le pharmacien hospitalier peut mettre également en place des **audits dit « un jour donné »** évaluant les hospitalisations causées par des effets indésirables. La méthode des audits constitue un outil efficace d'assurance-qualité. Ils permettent de déceler certaines anomalies indécélables dans la pratique quotidienne et d'entreprendre dans un deuxième temps des mesures correctrices.

D'autres méthodes sont envisageables et déjà utilisées dans plusieurs établissements. L'utilisation de **molécules antidotes dites « traceuses »** telles que l'Orgaran® pour cibler les thrombopénies induites par l'héparine ou le Kaskadil® et l'Octaplex® pour les surdosages en anti-vitaminiques K est un moyen de cibler ces 2 types d'effets indésirables et d'améliorer leurs notifications.

Toutes ces pistes de travail, même si elles concourent à l'amélioration générale de la PV, ont des objectifs totalement différents :

- Le type d'étude mise en place sur les HM-t a pour principaux objectifs d'identifier les facteurs de risque et d'informer les patients des risques à long terme de certaines chimiothérapies anticancéreuses.
- L'analyse du retour des poches non administrées de chimiothérapies permet de révéler d'éventuels « problèmes qualité » comme ceux concernant certains numéros de lot ou certains génériques. En effet, de plus en plus de génériques de médicaments anticancéreux arrivent sur le marché. Il y a eu, par exemple, récemment une enquête de PV sur la survenue d'hypersensibilité immédiate aux génériques du carboplatine. Il s'est avéré que l'EI n'était

pas lié à un des excipients du générique, mais au sel de platine directement (Jean-Pastor, 2006).

- L'identification précise des EI rencontrés avec les thérapies ciblées permet de mieux les anticiper et d'informer le patients dans le but d'améliorer l'observance de ces nouvelles thérapeutiques qui sont prises pour certaines per os, en ambulatoire.

- Les audits sur une journée répertorient les EI à l'origine d'hospitalisations ont pour but d'identifier ceux qui sont évitables afin de mettre en place secondairement des mesures permettant de diminuer leur fréquence et donc d'éviter certaines hospitalisations.

La pharmacovigilance en permettant une actualisation permanente des connaissances sur la sécurité des produits répond à un **objectif de prévention et de réduction des risques** liés aux médicaments tout en favorisant le bon usage.

Les différentes actions mises en place à l'institut Paoli-Calmettes ont permis d'augmenter le nombre de déclarations d'EI. L'augmentation est de 112 % entre 2007 et 2008 (2007 : 16 notifications ; 2008 : 34) puis de 68 % entre 2008 et 2009 (2009 : 57 notifications). En 2 ans, l'instauration des différentes mesures d'amélioration de la déclaration des EI par le pharmacien hospitalier responsable de la PV a permis de multiplier par 3,6 le nombre de notifications spontanées sur une année (source : données internes de l'institut Paoli-Calmettes). En 2008, le recueil des hémopathies induites par les chimiothérapies a donné lieu à 17 notifications de PV au CRPV de Marseille (soit 47 % du total des déclarations de l'année). En novembre 2009, sur 601 retours de poches de chimiothérapie à la pharmacie, 46 soit 7,7 % étaient dus à un EI d'une chimiothérapie. Ces 46 cas, majoritairement des hypersensibilités immédiates, ont été déclarés au CRPV de Marseille. Il est à noter que les déclarations d'hémopathies induites par les chimiothérapies ont été moins importantes en 2009, du fait d'une irrégularité d'envoi à la pharmacie des listes de patients touchés par cet

EI. La création d'un registre interne des hémopathies induites par les chimiothérapies seraient peut-être une solution pour mieux déclarer régulièrement ces EI graves.

Du fait du profil de risque particulier des médicaments qu'ils utilisent, les oncologues ont une expérience importante de la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et les EI graves, mais ils envisagent rarement l'activité de pharmacovigilance dans sa dimension de santé publique d'amélioration de l'offre de soins. Pourtant, l'évolution rapide des thérapeutiques actuelles en cancérologie permet certainement d'envisager un intérêt croissant pour la pharmacovigilance. En effet, l'apparition récente des thérapies ciblées a fait émerger de nouveaux types de toxicités médicamenteuses chez les patients traités pour un cancer : par exemple les toxicités cardiovasculaire et rénale des anti-vEGF et la toxicité cutanée des inhibiteurs d'EGFR (Chen et al, 2009 ; Mansi et al, 2010). La déclaration des effets indésirables doit faire partie intégrante de l'activité clinique d'un médecin. Cette notion est vraiment nécessaire pour une amélioration à long terme de la déclaration des effets indésirables.

Les déclarations d'EI ne sont peut-être pas suffisamment activement sollicitées. Les instances de santé pourraient, peut-être, davantage sensibiliser le corps médical et pharmaceutique à la déclaration spontanée des effets indésirables médicamenteux. Plusieurs études montrent qu'une grande partie du personnel médico-pharmaceutique ne semble pas conscient de l'importance des déclarations des effets indésirables graves ou inattendus dans l'amélioration de la balance bénéfice-risque de certains médicaments. Les programmes de sensibilisation du corps médical à la déclaration de effets indésirables montrent de très bons résultats. C'est le cas d'une étude randomisée multicentrique allemande qui a montré une augmentation de 148% du nombre de déclarations (Tabali et al, 2009) et d'une étude portugaise une augmentation d'un facteur 10 (Figueiras et al, 2006). Or, le bénéfice amené par

ces programmes de sensibilisation n'est prouvé que par une intervention directement dans les services cliniques et est limité dans le temps. Les méthodes incitatives par e-mail seraient inefficaces (Grimshaw et al, 2001). D tels programmes doivent être renouvelés périodiquement, de préférence annuellement. C'est aussi un encouragement permanent et une collaboration entre les différents professionnels de santé qui peut être à l'origine d'une amélioration des déclarations des effets indésirables.

Le système de santé actuel se doit de lutter contre sa fragmentation. Une collaboration plus soutenue et des efforts combinés des instances de santé, des industries du médicament et des professionnels de santé doivent être encouragés. La communication entre les différents acteurs du système de santé, particulièrement **entre médecins et pharmaciens**, doit être entretenue et d'avantage développée afin d'améliorer la pharmacovigilance. Le pharmacien hospitalier se doit d'assurer, lorsque c'est possible, un retour d'informations au médecin suite à la déclaration d'un effet indésirable en rendant compte de rapports réguliers de PV sur les cas déclarés. La collaboration entre personnels de santé a été renforcée depuis 2005 et l'apparition du contrat de bon usage.

Le **développement en France de la pharmacie clinique** pourrait être un moyen d'améliorer la sécurité d'utilisation des traitements médicamenteux. La présence d'un pharmacien hospitalier au sein des services cliniques a montré dans plusieurs études nord-américaines une augmentation des notifications spontanées d'EI (Leape et al, 1999).

Une étude française menée dans un CRLCC en 1995 a montré que 435 hospitalisations chez 235 patients avaient été causées sur une année par un EI d'un traitement anticancéreux (Couffignal et al, 2000). Ce qui correspondait à 3,1 % du total des hospitalisations sur une année. Le coût total des EI dans cet établissement a été évalué à 1,7 % du budget total du CRLCC. Une autre étude menée dans un CRLCC avait estimé à 5000 € le coût d'un EI causé par une hospitalisation due à un anticancéreux (Lapeyre-Mestre, 1997). Ainsi, la lutte contre la iatrogénie des traitements anticancéreux permettraient de diminuer les coûts de la prise en

charge des patients. Le pharmacien hospitalier peut avoir un impact important sur la prévention des EI évitables et sur la diminution du coût qu'ils engendrent pour l'établissement de santé.

L'objectif du pharmacien hospitalier responsable de la PV à l'institut Paoli-Calmettes est de poursuivre le recueil systématique des SMD et LAM secondaires à l'administration des chimiothérapies afin de constituer un registre en collaboration avec le CRPV de Marseille. Le but de ce registre est de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque de chaque chimiothérapie potentiellement leucémogène, d'étudier les facteurs de risques et de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'apparition de ces hémopathies secondaires en grande majorité rapidement fatales. Les leucémies et syndromes myélodysplasiques induits par les chimiothérapies anticancéreuses constituent actuellement un problème de santé publique de plus en plus important.

Dans le cadre de ma thèse de sciences, nous avons analysé les mutations d'une douzaine de gènes dans des SMD et LAM de novo, parmi lesquels le gène AML1/RUNX1 connu pour être muté dans les hémopathies myéloïdes chimio-induites (Quian et al, 2009). Il serait intéressant d'effectuer une telle étude dans les HM-t car il existe actuellement peu de données sur les anomalies moléculaires induites par les chimiothérapies anticancéreuses. Ce type d'étude (Howland, 2009), regroupant pharmacovigilance et recherche en génomique, permettrait d'identifier certaines anomalies moléculaires induites par les chimiothérapies anticancéreuses et de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine des myélodysplasies et leucémies aiguës myéloïdes.

# BIBLIOGRAPHIE

---

Abdelhameed A, Pond GR, Mitsakakis N, Brandwein J, Chun K, Gupta V, Kamel-Reid S, Lipton JH, Minden MD, Schimmer A, Schuh A, Yee K, Messner HA. Outcome of patients who develop acute leukemia or myelodysplasia as a second malignancy after solid tumors treated surgically or with strategies that include chemotherapy and/or radiation. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1513-21.

Andrieu JM, Ifrah N, Payen C, Fermanian J, Coscas Y, Flandrin G. Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1148-54

Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (JO du 20 mai 2005).

Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique (JO du 1er avril 1999)

Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000 Mar 18;320(7237):788-91.

Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detournignies L, Guerci A, Gratecos N, Rayon C, San Miguel J, Odriozola J, Cahn JY, Huguet F, Vekhof A, Stamatoulas A, Dombret H, Capote F, Esteve J, Stoppa AM, Fenaux P. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2123-37.

Bégaud B, Montastruc P. Pharmaco-économie et pharmacovigilance. *La Lettre du Pharmacologue*. Vol.9, N°1, janv. 1995, p. 4-6.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8.

Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002 Feb;2(2):124-32.

Bignold LP. Alkylating agents and DNA polymerases. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr;26(2B):1327-36.

Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, Guizard AV, Tretarre B, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Molinie F, Troussard X, Bourdon-Raverdy N, Carli PM, Jaffré A, Bessaguet C, Sauleau E, Schvartz C, Arveux P, Maynadié M, Grosclaude P, Estève J, Faivre J. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):149-60.

Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev* 2005; 19: 301-19.

Chaplain G, Milan C, Sgro C, et al: Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: A population-based study. *J Clin Oncol* 18:2836-2842, 2000.

Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Aug;6(8):465-77.

Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol.* 2001;19:1405-1413.

Coso D, Costello R, Cohen-Valensi R, Sainty D, Nezri M, Gastaut JA, Bouabdallah R. Acute myeloid leukemia and myelodysplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving fludarabine as initial therapy. *Ann Oncol.* 1999 Mar;10(3):362-3.

Couffignal AL, Lapeyre-Mestre M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Adverse effects of anticancer drugs: apropos of a pharmacovigilance study at a specialized oncology institution. *Therapie.* 2000 Sep-Oct;55(5):635-41.

Crump M, Hodgson D. Secondary breast cancer in Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4229-31. Epub 2009 Aug 10.

Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, Schwartz AG, Weyer P, Moloney WC, Hoover RN. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1992 Jun 25;326(26):1745-51.

Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance (JO n° 26 du 31/01/2004).

Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (JO du 26/08/2005).

Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, relatif aux recherches biomédicales (JO du 27/04/2006)

Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance (JO n° 62 du 14/03/1995).

Décret n° 95-566 du 06 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain (JO n° 108 du 07/05/1995).

Décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité (JO du 04/11/2008)

Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer.* 2006 Nov 1;107(9):2099-107.

Delwail V, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol.* 2002 Jul;118(1):189-94.

Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood.*2005;106:3740-3746.

Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3484-94.

Edwards IR. WHO cares about pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol,* 1997. 53: 83-88.

Ellis M, Ravid M, Lishner M. A comparative analysis of alkylating agent and epipodophyllotoxin-related leukemias. *Leukemia Lymphoma* 1993 ; 11 : 9-13.

Feely J, Moriarty S, O'Connor P: Stimulating reporting of adverse drug reaction by using a fee. *Br Med J* 1990, 300:22-23.

Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Oct 1;1400(1-3):233-55.

Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ: An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA* 2006, 296:1086-1093.

Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Døllner H, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Möller T, Sankila R, Tulinius H. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer*. 2000 Nov 15;88(4):672-8.

Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):418-29.

Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1986 Sep;105(3):360-7.

Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, Grilli R, Harvey E, Oxman A, O'Brien MA: Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care* 2001, 39:II2-45.

Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92:2322-2333.

Guenfoudi-Roullaud M. P, Menat C, Girard F, Ansieu-Picot V, Stoeckel C. Etoposide et risque leucémogène. *Journal de pharmacie clinique*, 1998, 17(2), 71-73.

Harg P, Lislevand H. [Arssrapport 2005] Oslo: Department of Pharmacotherapy, Norwegian Medicines Agency, 2006.

Herbst AL. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine*. 1971 ; 284(16) : 878-881.

Howland RH. Pharmacogenetics and pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2009;32(3):265-70.

Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, Begaud B. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999, 54 : 21-27.

Imbs JL, Welsch M. Comment prévoir et évaluer les effets indésirables des médicaments ? Sécurité d'emploi des médicaments : évaluation clinique. *Ann Pharm Fr* 2007, 65 : 298-302.

Jean-Pastor MJ. Hypersensitivity to platinum salts. *Rev Mal Respir*. 2006 Nov;23(5 Pt 1):487-8.

Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004 Dec 4-10;364(9450):2021-9.

Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Høst H, Prior P, Karjalainen S, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1990 Jan 4;322(1):1-6.

Kantarjian HM, Estey EH, Keating MJ. Treatment of therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 Feb;7(1):81-107.

Kern W, Haferlach T, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 2004;22:2510-1.

- Koller EA et Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22(7) : 841-852.
- Lapeyre-Mestre M, Gary J, Machelard-Roumagnac M, Bonhomme C, Bugat R, Montastruc JL. Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 53 : 19-22.
- Larson RA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid leukaemia: a model for leukemogenesis in humans. *Chem Biol Interact.* 2005 May 30;153-154:187-95.
- Larson RA, Wernli M, Le Beau MM, Daly KM, Pape LH, Rowley JD, Vardiman JW, Short remission durations in therapy-related leukemia despite cytogenetic complete responses to high-dose cytarabine. *Blood.* 1988 Oct;72(4):1333-9.
- Larson RA. Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica.* 2009 Apr;94(4):454-9.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, Delaloge S, Shamsaldin A, Linassier C, Clisant S, de Vathaire F, Fenaux P, Hill C. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 20;25(3):292-300.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist Participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999 ; 282(3) : 267-270.
- Leone G, Fianchi L, Pagano L, Voso MT. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.* 2009 Dec 21.
- Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 47-84.
- Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.
- Loi n°95-116 du 4 février 1995 (article 21) mentionnant l'obligation de signalement des membres des professions de santé et des entreprises exploitant un médicament.
- Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A: Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009, 32:19-31.
- Major E. The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters. *Pharm J.* 2002;269:25–26.
- Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Nguyen T, Bazan F, Calcagno F, Rocquain J, Demarchi M, Villanueva C, Maurina T, Pivot X. Safety profile of new anticancer drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Mar;9(2):301-17.
- McGoey L et Jackson E. Seroxat and the suppression of clinical trial data: regulatory failure and the uses of legal ambiguity. *J. Med Ethics* 2009 ; 35 : 107-112.
- McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, Tonn ME, Bailey TC. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions ». *Arch. Intern. Med.* 1999 ; 159 : 2306-2309.
- Michels SD, Mc Kenna RW, Artur DC. Therapy-related acute leukemia and myelodysplastic syndrome : a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985 ; 65 : 1364-72.

Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):618-29.

Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991 Nov 7;325(19):1330-6.

Okie S. Safety in numbers--monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1173-6.

Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1909-12.

Pedersen-Bjergaard J, Andersen MT, Andersen MK. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:392-7.

Pedersen-Bjergaard J, Hansen SW, Larsen SO, Daugaard G, Philip P, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin and bleomycin for germ-cell tumors. *Lancet* 1991 ; 338 : 359-63.

Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood.* 1994;83:2780- 2786.

Pedersen-Bjergaard J, Sigsgaard TC, Nielsen D, Gjedde SB, Philip P, Hansen M, Larsen SO, Rørth M, Mouridsen H, Dombernowsky P. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1992 Sep;10(9):1444-51.

Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, Ersbøll J, Struck J, Hansen MM, Hansen HH, Nissen NI. Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease. Relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet.* 1987 Jul 11;2(8550):83-8.

Pedersen-Bjergaard J. and Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood,* Aug 1991; 78: 1147 - 1148.

Penn I. Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer. *Am J Clin Oncol.* 1982 Feb;5(1):83-96.

Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science.* 1997 Nov 7;278(5340):1068-73.

Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Apr 15;64(8):842-9.

Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégau B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320:1036.

Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood.*2002;100:2717-2723.

Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, Dodge RK, George SL, Rivera GK, Mirro J Jr, Kalwinsky DK, Dahl GV, Murphy SB. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 1989 Jul 20;321(3):136-42.

Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1991;325: 1682-1687.

Qian Z, Joslin JM, Tennant TR, Reshmi SC, Young DJ, Stoddart A, Larson RA, Le Beau MM. Cytogenetic and genetic pathways in therapy-related acute myeloid leukemia. *Chem Biol Interact.* 2009 Dec 1.

Quesnel B, Kantarjian H, Bjergaard J P, Brault P, Estey E, Lai J L, Tilly H, Stoppa A M, Archimbaud E, Harousseau J L. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8,21), inv(16), and t(8,16): a report on 25 cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2370–9.

Ratain MJ, Rowley JD. Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: from the bedside to the target genes. *Ann Oncol.* 1992 Feb;3(2):107-11.

Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, Wechsler J, Lhomme C, Escudier B, Boige V, Armand JP, Le Chevalier T. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005 Jul;6(7):491-500.

Rowley JD, Olney HJ. International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002 Apr;33(4):331-45.

Royer J.R. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997, Suppl. 3: S43-S50.

Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1909-18.

Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood.*2002;100:59-66.

Seedhouse C, Russell N. Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007 Jun;137(6):513-29.

Shibley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol.* 2009 Jun;37(6):649-58.

Sills JM, Tanner LA, Milstien JB. Food and Drug Administration monitoring of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1986 Nov;43(11):2764-70.

Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001 Aug;120(2):617-24.

Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a 396 American Society of Hematology Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96:4075-4083.

Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, Heyn R, Khayat A, Krailo M, Land VJ, Miser J, Shuster J, Vena D. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):569-77.

Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(2):86-98.

Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood.* 2003 Jul 1;102(1):43-52. Epub 2003 Mar 6.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES., Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T and Matthes H, Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine, *BMC Public Health* 2009, 9:274.

Takeyama K, Seto M, Uike N, Hamajima N, Ino T, Mikuni C, Kobayashi T, Maruta A, Muto Y, Maseki N, Sakamaki H, Saitoh H, Shimoyama M, Ueda R. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol.* 2000 Feb;71(2):144-52.

Taylor J.T., Kathman S. Documentation of cost savings from decentralized clinical pharmacy services at a community hospital. *AJHP* 1991 ; 48 :1467-1470.

Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1872-85.

Travis LB, Holowatyh EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 351-7.

Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Nov;15(11):2020-6.

Tucker MA, Meadows AT, Boice DD, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 459-64.

United National Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2000 Report to General Assembly, with scientific annexes, sources, and effects of ionizing radiation. New York:United Nations; 2000.

Van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LT. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Social Adm Pharm.* 2005 Mar;1(1):126-33.

Van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Apr-May;11(3):205-10.

Van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyon R, van Kerkhoff EH, Pinedo HM, Somers R. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol.* 1994 May;12(5):1063-73.

WHO. The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medical Products. Geneva: WHO; 2002

WHO: Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. [<http://www.who.int/medicinedocs>]



## **SERMENT DE GALIEN**

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*