

Diapositive 1

**EFFET LEUCEMOGENE DES ANTHRACYCLINES ET DES ANTHRAQUINONES**

Dr Maryse Lapeyre-Mestre  
Centre Midi-Pyrénées de  
Pharmacovigilance, de  
Pharmacoépidémiologie et  
d'Informations sur le Médicament

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 2

**Introduction 1**

- Amélioration de la survie des patients atteints de pathologies cancéreuses
- Survie à long terme altérée par l'apparition de nouvelles pathologies, en particulier de tumeurs secondaires
- Maladie de Hodgkin ⇒ leucémies secondaires aiguës et syndromes myélodysplasiques

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 3

**Introduction 2**

- Mise en évidence d'un risque leucémogène pour les agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan)
- Plus récemment, description des effets des inhibiteurs de la topo-isomérase II, en particulier les épipodophyllotoxines, mais aussi anthracyclines et anthraquinones

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 4

**Leucémies secondaires**  
**Alkylants vs Anti-topoisomérase II**

▫ Alkylants	▫ Anti-topoisomérase II
▫ Délai 5-7 ans	▫ Délai 6 mois-5 ans
▫ délétion -5, -7	▫ t(11q23) t(21q22)
▫ Phase pré-leucémique, syndrome myélodysplasique	▫ Pas de phase pré-leucémique
▫ Pronostic défavorable	▫ Pronostic « favorable »
▫ Cyclophosphamide, melphalan busulfan cisplatine...	▫ Etoposide anthracyclines...

D'après Thirman M & Larson RA, 1996

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 5

**Potentiel leucémogène des inhibiteurs de topo- isomérase II**

- Plusieurs études sur l'incidence
- Evaluation systématique du risque initié aux USA par le Cancer Therapy Evaluation Program du NCI
- Risque cumulé pour étoposide estimé de 0.7 à 5.9% à 6 ans

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 6

**Données de Pharmacovigilance**

- 2 Enquêtes nationales en 1999 : mitoxantrone et anthracyclines (*doxo et épirubicine*) commercialisées en France
- Série de notifications spontanées dans le cadre du traitement du cancer du sein
- Réévaluation du rapport bénéfice/risque dans cette indication

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 7

**Doxorubicine**

- n Diamandidouet al (1992) :
  - FAC forte dose CPM : 2% à 10 ans
  - FAC faible dose CPM : 1,3% à 10 ans
- n Bonadonnaet al (1993) :  
CMF+Doxo : 0,14% à 15 ans
- n De Cillis et al (1995, 1997) : NSABP-B25 et B22
  - AC (CPM = 2400 mg/m2) : 0,99% à 4 ans
  - AC (CPM = 1200 mg/m2) : 0,28% à 4 ans
  - AC (CPM = 600 mg/m2) : 0,14% à 4 ans
- n Davidson et al (1999) :  
FAC/FAC + goserelin/ FAC+goserelin+Tamoxifène :  
0,33% à 5 ans

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 8

**Epirubicine**

- n Premières publications dans le cancer du sein
- n Pedersen Bjergaard et al (1992) :  
incidence cumulée à 33 mois de 16%
- n Levine et al (1998) : Essai comparant FEC à haute dose (120 mg/m2 par cycle) au CMF :  
incidence cumulée de 1,4% à 5 ans

---

---

---

---

---

---

---

---

Diapositive 9

**Epirubicin-Secondary Leukemia Monitoring Plan (Pharmacia-Upjhon)**

- n Cohorte de patients (27 essais cliniques, 10649 patients)
- n Risque à 3 ans faible : 0,18%
- n Risque semble augmenter avec dose d'épirubicine
  - mais pas de conclusion possible sur le plan statistique
  - dose de cyclophosphamide
  - efficacité supérieure

---

---

---

---

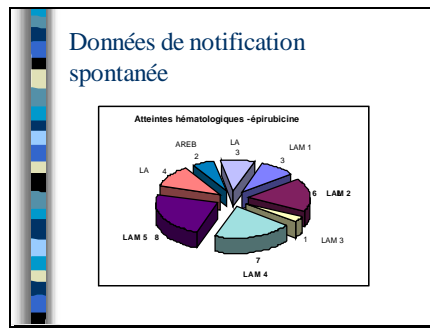
---

---

---

---

Diapositive 10



---

---

---

---

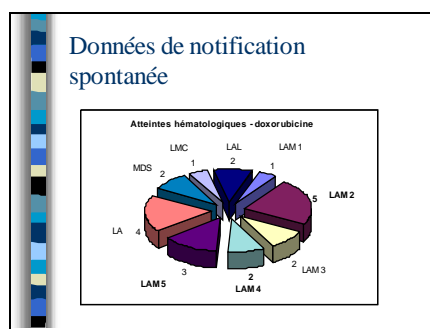
---

---

---

---

Diapositive 11



---

---

---

---

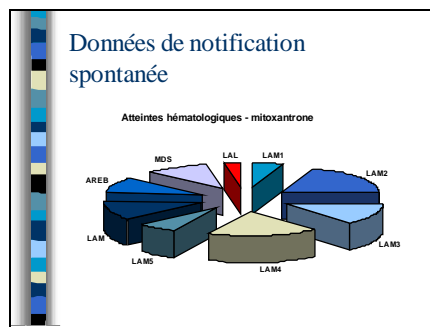
---

---

---

---

Diapositive 12



---

---

---

---


---

---

---

---

Diapositive 13



**CONCLUSION**

- Nécessité de surveillance à long terme, pharmacovigilance méconnue
- Autres effets à long terme (cardiaques, hématologiques...) en fonction des indications
- Réévaluation permanente du rapport bénéfice/risque

---

---

---

---

---

---

---