



Pharmacovigilance des thérapies ciblées anticancéreuses : les antiEGFR.

Résumé :

La pharmacovigilance trouve son intérêt en oncologie dans le suivi des effets indésirables des molécules de la thérapie ciblée qui est d'une part, sous-estimée par les professionnels de la santé et par les patients et d'autre part, mal connue.

Notre étude est observationnelle, prospective qui porte sur 22 patients ayant le cancer colorectal métastatique de statut RAS sauvage traités avec panitumumab ou cetuximab associés à la chimiothérapie, suivis au service d'oncologie médicale au centre de lutte contre le cancer à Draa Ben Khedda de février 2024 à mai 2024 dans le but de détecter les événements indésirables qui surviennent chez ces patients.

Les affections cutanées étaient les plus fréquentes avec les deux molécules (30% avec cetuximab et 50% avec panitumumab) suivies des affections gastro-intestinales (24% avec cetuximab et 12% avec panitumumab), ceci revient à la surexpression des EGFRs par les kératinocytes et les entérocytes. D'autres affections comme les troubles généraux, affections respiratoires, hématologiques étaient notifiées avec des fréquences moindres pour les deux molécules.

Abstract:

Pharmacovigilance is valuable in oncology for monitoring the toxicity of targeted therapy molecules, which are often underestimated by patients and healthcare professionals and poorly understood.

Our observational, prospective study involves 22 patients with metastatic colorectal cancer with wild-type RAS status treated with panitumumab or cetuximab in combination with chemotherapy. These patients were followed in the medical oncology department at the centre of fight against cancer (CLCC) in Draa Ben Khedda from February 2024 to May 2024, aiming detect the adverse events occurring in these patients.

Skin toxicity were the most frequent with both molecules (30% with cetuximab and 50% with panitumumab), followed by gastrointestinal disorders (24% with cetuximab and 12% with panitumumab). This is due to the overexpression of EGFRs by keratinocytes and enterocytes.

Other effects, such as general disorders, respiratory disorders, and hematological conditions, were reported with lower frequencies for both molecules

Les mots clés : Pharmacovigilance, événement indésirable médicamenteux, notification, méthode française d'imputabilité, Panitumumab, Cetuximab, cancer colorectal métastatique.

Introduction :

La pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments commercialisés. Elle englobe notamment la gestion des risques et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur le médicament, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise (OMS I.S.B.D 2005).

Un effet indésirable médicamenteux est une réaction nocive se produisant aux posologies thérapeutiques ou résultant d'un mésusage d'un médicament, d'usage abusif, d'un syndrome de sevrage, de pharmacodépendance ou d'erreur médicamenteuse. En l'absence de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'événement indésirable (OMS).

Le Programme OMS de pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968. Depuis, ce réseau a été sensiblement élargi à mesure que davantage de pays dans le monde mettaient en place des centres nationaux de pharmacovigilance pour l'enregistrement des réactions indésirables aux médicaments (1,2). Ces pays s'engagent à partager les rapports des notifications locales des effets indésirables dans Vigibase, base de données internationale de pharmacovigilance mise en place par l'OMS pour permettre une récupération et une analyse facile et flexible des données. Depuis 2006, l'Algérie est membre de l'OMS-UMC (3).

En Algérie, l'organisation de la pharmacovigilance comprend le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM). Il travaille en partenariat avec des professionnels de santé collaborateurs répartis sur le territoire national, et avec différentes organisations (4).

La notification est un pilier indispensable de la pharmacovigilance, elle est si importante dans recueil et la gestion des effets indésirables que la loi Algérienne oblige les professionnels de la santé à les déclarer quel que soit leur nature, leur fréquence et leur gravité (5) et la notification spontanée reste le système universel de base utilisé dans tous les pays puisqu'elle permet de surveiller toute la population traitée par le(s) médicament(s) étudié(s) (6). Cependant, en oncologie cette approche est débattue car la recherche et le développement des nouvelles molécules dans ce domaine est active et très rapide, nécessitant de nouvelles approches de suivi des effets indésirables (7).

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus répandu dans le monde avec plus d'un million de nouveaux cas chaque année avec un taux d'incidence 4 fois plus élevé aux pays développés et un taux de mortalité plus élevé dans les pays en développement. Selon l'OMS, il est le deuxième cancer responsable du plus grand nombre de décès, soit 930.000 décès sur 1.9M de cas, en 2022. En Algérie, le cancer colorectal est le premier touchant les hommes et le deuxième touchant les femmes après celui du sein, 17.1 % des cas de cancer enregistrés en 2020, engendrant 2050 morts sur 3670 cas (8).

Ces dernières années, la thérapie anticancéreuse a connu une grande évolution grâce à l'émergence des thérapies ciblées, nouvelle génération de médicaments anticancéreux qui interfèrent avec des molécules spécifiques incriminées dans la croissance, progression et migration des cellules cancéreuses et qui sont surexprimées par des types spécifiques de cancers. Le cancer colorectal surexprime les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), ce qui rend intéressant leur ciblage.

Le cetuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux, le premier chimérique et le deuxième humain, qui se lient de manière compétitive au domaine extracellulaire de l'EGFR. Cette liaison bloque la phosphorylation et l'activation des tyrosine kinases du récepteur, entraînant l'inhibition de la croissance cellulaire et l'induction de l'apoptose (9).

La détermination du statut KRAS est un prérequis indispensable pour pouvoir prescrire un anticorps anti-EGFR à des patients avec un cancer colorectal métastatique. En cas de mutation de KRAS, ces anticorps anti-EGFR sont inefficaces (10).

La spécificité de ces molécules conduit à l'attente de moins d'effets indésirables et un meilleur profil de sécurité comparé à la chimiothérapie conventionnelle et c'est ce qui a conduit à la sous-estimation de la toxicité et le profil des événements indésirables de ces médicaments par les professionnels de la santé et par les patients (11).

Notre étude de pharmacovigilance avait comme objectif principal le recueil des événements indésirables par des notifications encouragées chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique RAS sauvage traités par les anti EGFRs, à savoir, panitumumab, cetuximab, au niveau du service d'oncologie médicale, au centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khadda et le calcul du score d'imputabilité selon la méthode française réactualisée pour chaque couple événement indésirable/anti EGFR, et comme objectifs secondaires sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur l'importance de la déclaration des événements indésirables.

Matériel et méthode :

1. Matériel :

Fiches de notifications des effets indésirables

- La fiche jaune du CNPM (*Annexe 1*)
- La fiche de notification de L'ANSM
- La fiche de notifications de l'FDA
- La fiche de notification du Canada

Dossiers médicaux des malades.

Table de calcul de l'imputabilité selon la méthode française.

Microsoft office Excel.

2. Méthode :

L'étude est observationnelle, prospective, portant sur la notification des événements indésirables de panitumumab et de cetuximab chez les patients atteints de cancer colorectal, suivis au service d'oncologie médicale, au centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Draa Ben Khedda, entre février 2024 et mai 2024.

Ont été inclus dans l'étude les patients présentant un statut RAS sauvage, de tout âge et des deux sexes, ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie associée au panitumumab ou cetuximab pendant la période de l'étude, qui soient collaborateurs, acceptants de répondre aux questions

permettant de remplir notre fiche de notification. Ont été exclus de l'étude les patients ayant un cancer autre que le CCRm.

2.1 Déroulement de l'étude :

Recherche bibliographique : afin de nous familiariser avec les notions de base de la pharmacovigilance ainsi que les thérapies ciblées anticancéreuses nous avons consulté de nombreux ouvrages (Livres de pharmacologie et de pharmacie clinique), des thèses, des mémoires, des articles et des études ainsi que des sites de référence.

Formation au centre national de pharmacovigilance et matériovigilance (CNPM) :

Dans le cadre de la réalisation de ce travail, nous avons bénéficié d'une formation de 8 jours sur les différentes étapes de la pharmacovigilance allant de la notification des événements indésirables médicamenteux au calcul de l'imputabilité selon la méthode française.

Elaboration de notre fiche de notifications des événements indésirables des thérapies ciblées anticancéreuses : anti-EGFRs :

Pour l'élaboration de cette fiche nous nous sommes basées essentiellement sur la fiche de notification du CNPM que nous avons complétée en y ajoutant des détails concernant le cancer colorectal, la chimiothérapie associée et les anti-EGFR à étudier. Nous nous sommes inspirées des fiches de notifications d'autres autorités sanitaires.

La fiche de déclaration des événements indésirables que nous avons utilisée dans notre travail est composée de 3 parties :

- Partie 1 : concerne les informations générales sur le patient (caractéristiques sociodémographiques et cliniques) et sur la maladie (type du cancer, sa localisation, localisation des métastases, le statut RAS, etc.)
- Partie 2 : concerne les médicaments pris par le patient (panitumumab/cetuximab), la chimiothérapie associée et autres traitements médicamenteux)
- Partie 3 : concerne l'évènement indésirable (Voir *Annexe 2*).

Recueil des notifications d'évènements indésirables : En assistant aux consultations, nous avons enregistré les événements indésirables de la cure précédente, selon la terminologie qui leur a été attribuée par les médecins, sur les fiches de notification des événements indésirables que nous avons établies (chaque événement indésirable a une fiche). À la fin de la consultation des patients, nous avons complété l'ensemble des informations manquantes en les interrogeant et en nous référant à leurs dossiers.

Déclaration des événements indésirables enregistrés au CNPM : Nous avons déclaré les événements indésirables enregistrés au centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance sur l'application VigimedZ.

Calcul du score d'imputabilité selon la méthode française :

Pour calculer les scores d'imputabilité, nous avons utilisé la méthode française actualisée (12).

Pour établir un score final de l'imputabilité, nous avons commencé par le calcul du score d'informativité (NI) avec comme notions : le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament (a) et la notion d'arrêt, de poursuite du médicament ou de modification de posologie (b).

Ensuite, nous avons calculé le score d'imputabilité intrinsèque (I) en se basant sur les critères chronologiques et sémiologiques (12).

Les critères chronologiques regroupent :

- Le délai d'apparition de l'effet : peut-être suggestif, compatible (ni suggestif ni incompatible) ou incompatible.
- Evolution de l'effet : peut-être suggestive, non concluante ou non suggestive.
- La notion de réadministration du médicament.

Les critères sémiologiques regroupent :

- La sémiologie clinique ou paraclinique : peut-être évocatrice du rôle de ce médicament et/ou présence de facteurs favorisant bien validé du couple EI/mdt ou ne pas l'être.
- La présence ou non d'autres causes non médicamenteuses
- Des examens complémentaires spécifiques fiables du couple EI/mdt ou réponse à antidote spécifique.

La combinaison des scores d'imputabilité chronologique et sémiologique donne le score d'imputabilité intrinsèque allant de I0 à I6.

Enfin, en se basant sur la recherche bibliographique, nous avons déterminé le score de l'imputabilité extrinsèque (B). C'est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique, elle est organisée en plusieurs niveaux qui se répartissent de la partie suivante :

- B4 : effet attendu, décrit dans le RCP.
- B3 : effet référencié ou largement publié dans des ouvrages de référence et/ ou des bases de données.
- B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données.
- B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Résultats :

1. Description de la population :

Caractéristiques sociodémographiques :

Notre étude porte sur 22 patients dont 12 (55%) hommes et 10 (45%) femmes, d'âge moyen de 63 ± 8 ans allant de 47 ans à 77 ans.

Caractéristiques clinico-pathologiques :

Tous les patients de notre population présentent le cancer colorectal de stade IV de statut RAS sauvage, localisé au colon chez 13 patients et au rectum chez 9 patients. 14 patients se sont présentés portant déjà les métastases au moment du diagnostic et 8 patients ont développé les métastases en cours du traitement initial. Le type histopathologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (ADK), (16 patients). Les métastases sont essentiellement hépatiques (14patients), pulmonaires (4 patients) et multiples (3patients). 17 patients ne portent aucune comorbidité, 3 patients sont diabétiques, un patient est hypertendu et un patient a un goitre. Un seul patient a des antécédents (ATCD) personnels de cancer, et 11 patients ont déclaré des antécédents familiaux de cancer (*Tableau 1*).

2 Traitement :

Tous nos patients étaient traités par chimiothérapie anticancéreuse associée à une thérapie ciblée anti-EGFR, 8 patients recevaient Panitumumab (VECTIBIX®) à une posologie de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 3 semaines et 14 patients recevaient cetuximab (ERBITUX®) à une posologie de 400mg/ m² de surface corporelle par voie intraveineuse comme biothérapie anti-EGFR. Les protocoles de chimiothérapie associés sont les suivants :

FOFOX : association d'oxaliplatine, 5- fluorouracil et acide folinique.

FOLFIRI : association d'acide folinique et irinotecan.

LV5FU2 : association d'acide folinique et 5- fluorouracil.

CAPIRI : association de capécitabine et irinotecan.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patients.

Poids	67.95 ± 12.1 kg
Taille	167 ± 6.27 cm
Indice de masse corporelle (IMC)	24.95 ± 3.39
Surface corporelle (SC)	1.76 ± 0.23 m ²
Comorbidités	77.27 % aucune comorbidités
	13.63 % sont diabétiques
	4.54 % ont un goitre
ATCD personnels du cancer	4.54 %
ATCD familiaux du cancer	50 %
Localisation du cancer	59.09 % au niveau du colon
	40.90 % au niveau du rectum
Stade de la tumeur	T1 : 0 %
	T2 : 4.54 %
	T3 : 95.45 %
Statut ganglionnaire	N1 : 45.45 %

	N2 : 54.54 %
Métastases	M0 : 0 % M1 : 100 %
Localisation des métastases	64 % hépatiques 23 % pulmonaires 13 % multiples

Tableau 2 : Protocoles de la chimiothérapie associée.

Protocoles de chimiothérapie	Nombre de patients sous Panitumumab	Nombre de patients sous Cetuximab
FOLFOX	05	07
FOLFIRI	03	03
LV5FU2	0	03
CAPIRI	0	01

3. Evènements indésirables détectés au cours de l'étude :

Au cours de notre étude nous avons pu enregistrer 83 EIMs (tableau 3) 50 avec cetuximab (ERBITUX®) et 32 avec panitumumab (VECTIBIX®). Ces derniers ont été gratifiés par les médecins en se référant à la terminologie CTCAE (13).

Sur les 82 évènements indésirables déclarés, les affections de la peau et du tissu sous-cutané sont les plus rencontrées, avec 16 cas reportés pour panitumumab et 15 cas pour cetuximab.

La plupart de ces effets étaient de grade II (6 cas) ou I (6 cas). Seulement 1 cas de rash cutané et un cas de sécheresse cutanée, tous les 2 survenus avec panitumumab, étaient de grade III.

Concernant les affections gastro-intestinales, seulement 4 déclarations d'EIM ont été rapportées avec panitumumab (2 cas de douleurs abdominales et 2 cas de diarrhées). Tandis que pour cetuximab nous avons rapporté 12 survenues d'EIM gastro-intestinaux de nature diverse et de grade I ou II (Voir tableau 03 et tableau 04).

4. Scores d'imputabilité des évènements indésirables :

4.1 Panitumumab :

4.1.1 Imputabilité intrinsèque : voir (Figure 1)

Affections cutanées : 12.5% des évènements indésirables cutanés ont un score intrinsèque de I0, I5, I6, 31.25% de I2, 25% de I3 et 6.25% avec un score de I4.

Affections gastro-intestinales : 75% avec un score de I1 et 25% avec I2

Affections hématologiques : 25% avec un score de I2, I4 et 50% de I5

Affections oculaires : 33.33% de I3 et 66.67% de I4

Troubles généraux : 75% de I1 et 25% de I5

Troubles du métabolisme et de la nutrition : 100% de I2

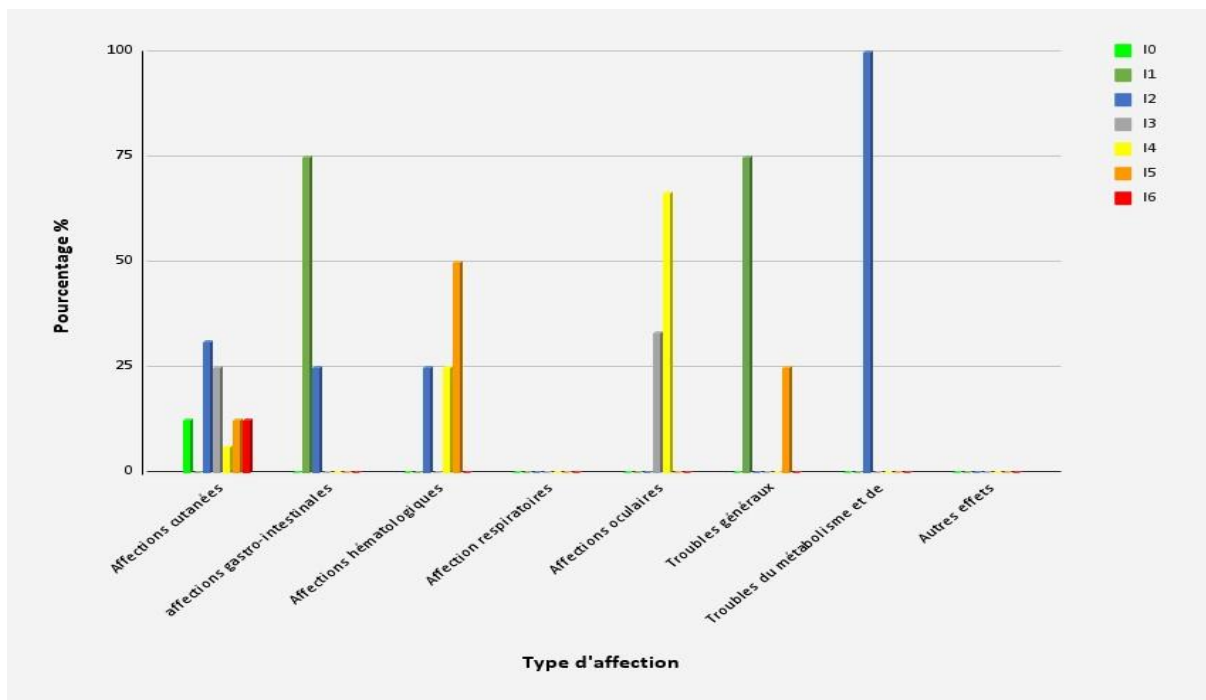


Figure 1 : Graphique à colonnes représentant les pourcentages des scores d'imputabilité intrinsèque des évènements indésirables observés avec panitumumab.

4.1.2 Imputabilité extrinsèque :

Nous avons obtenu des scores d'imputabilité extrinsèque de B4 pour la majorité des EIM déclarés, sauf pour les troubles généraux et les troubles hématologiques : 50% B3 et 50% B4 (Voir Figure2)

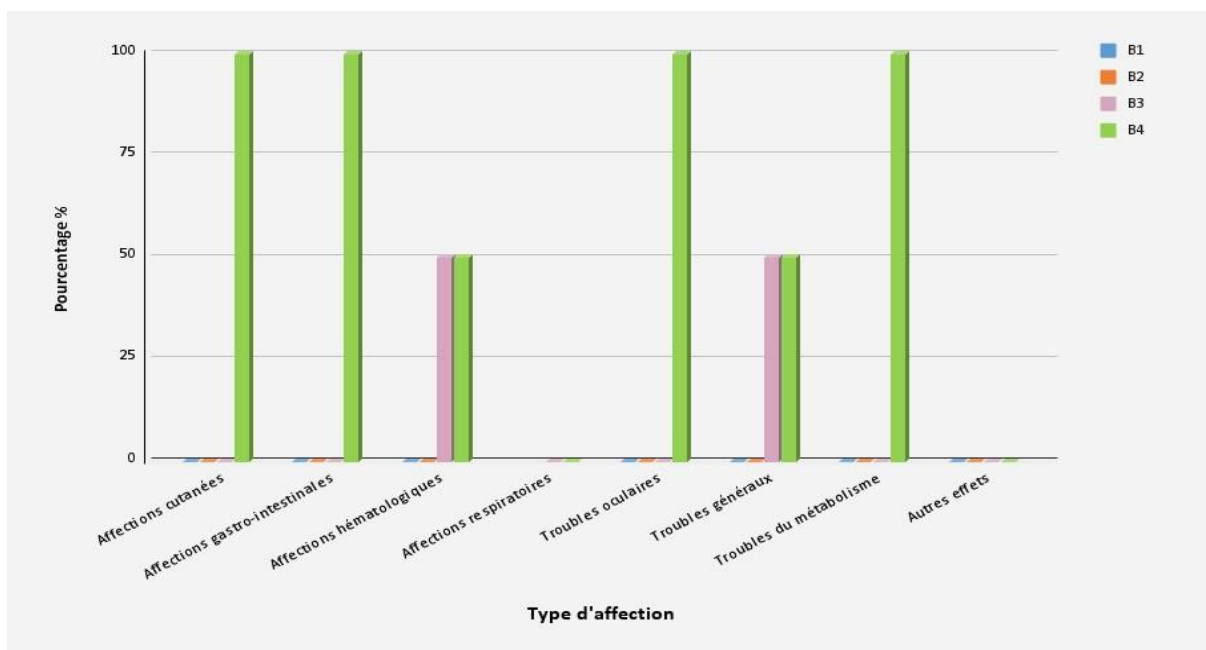


Figure 2 : Graphique à colonnes représentant les pourcentages des scores d'imputabilité extrinsèque des évènements indésirables observés avec panitumumab.

4.2. Cetuximab :

4.2.1 Imputabilité intrinsèque :

Affections cutanées : 53.3% des événements indésirables cutanés ont un score intrinsèque de I2, 6.66% de I3, 25% I3, 13.33% I4 et 27% I5.

Affections gastro-intestinales : 8.33% avec un score de I0 et I2, 83.33% I1.

Affections hématologiques : 25% I1 et I4, 50% I5.

Affections respiratoires : 100 % I1.

Affections oculaires : 50% I2 et I4.

Troubles généraux : 12.5% I0, 37.5% de I1 et 50% I2.

Troubles du métabolisme : 75% I1 et 25% I2

Autres effets : 100% I1.

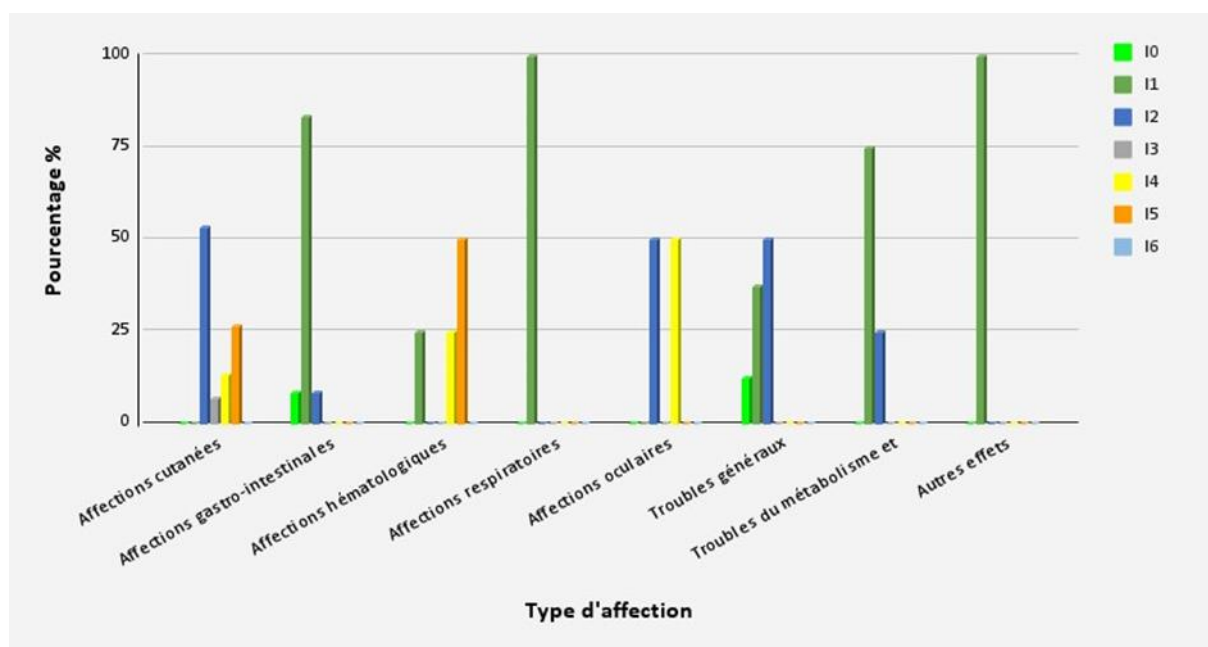


Figure 3 : Graphique à colonnes représentant les pourcentages des scores d'imputabilité intrinsèque des événements indésirables observés avec cetuximab.

4.2.2 Imputabilité extrinsèque :

Nous avons obtenu un score de B4 pour les affections cutanées, les affections oculaires et les troubles du métabolisme. Un score de B3 pour : 16.66% des affections gastro-intestinales, 25% des affections hématologiques, 50% des affections respiratoires et pour les troubles généraux, le reste des pourcentages étant un score de B4. Un score de B1 est attribué aux autres effets (Voir Figure 4).

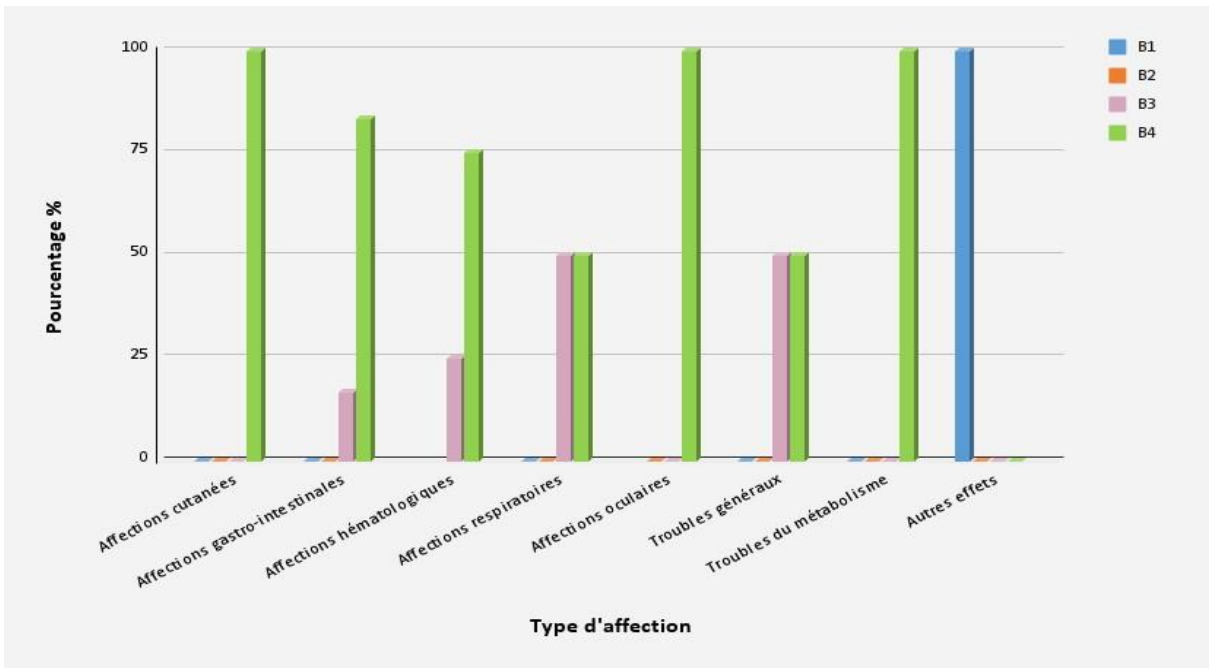


Figure 4 : Graphique à colonnes représentant les pourcentages des scores d'imputabilité extrinsèque des événements indésirables observés avec cetuximab

4.3 Exemples de calculs des scores d'imputabilité :

Exemple 1 : Cas de rash cutané acnéiforme chez une patiente mise sous FOLFOX-Pani (Voir *Annexe 3*).

Score d'informativité NI=2 : a et b sont renseignés.

Score d'imputabilité : C3S2= I5 / B4

A. Critères chronologiques = C3

15/10/2023 : première administration de Panitumumab.

02/11/2023 : date de survenue de l'effet (persistance de l'effet au grade I).

05/03/2024 (Cure numéro 7) : progression de l'effet au Grade III.

19/03/2024 : (cure numéro 8) administration de FOLFOX sans Panitumumab.

Régression du rash au grade I (arrêt de l'administration de panitumumab)

02/04/2024 : Grade I (réadministration)

19/04/2024 : Grade I

a. Délai d'apparition suggestive : trois semaines après la première administration, ce qui est compatible avec les délais rapportées dans la littérature (14).

b. Évolution de l'effet : suggestive (régression de l'effet à l'arrêt du médicament)

c. Réadministration du médicament : R+ (régression de l'effet au grade I)

B. Critères sémiologiques = S2

a. sémiologie clinique ou paraclinique

Sémiologie clinique évocatrice du rôle du médicament : les EGFR sont normalement exprimés sur les kératinocytes. Le mécanisme des effets indésirables dermatologiques est bien expliqué dans la littérature(14) . Mais il n'existe pas de facteur favorisant bien valide du couple rash/Panitumumab.

b. Examens complémentaires spécifiques fiables du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote : non recherché (L0)

c. Autres causes non médicamenteuses : non recherchées.

C. Score bibliographique = B4

Effet attendu : décrit dans la monographie de panitumumab (15).

Exemple 2 : Cas de syndrome main-pied chez un patient mis sous FOLFOX-Cetux (Voir *Annexe 04*).

Score d'informativité NI=2 : a et b sont renseignés.

Score d'imputabilité : C2S3= I5 / B4

A. Critères chronologiques = C2

10.2023 : première administration de cetuximab.

11.2023 : date de survenue de l'effet.

Pendant notre période d'étude : persistance de l'effet au grade II (de la cure numéro 07 à la cure numéro 09)

a. *Délai d'apparition suggestive* : trois semaines après la première administration.

b. *Évolution de l'effet* : non concluante (persistance de l'effet et médicament non arrêté)

c. *Réadministration du médicament* : R0, il n'y a ni arrêt ni réadministration du médicament.

B. Critères sémiologiques = S3

a. *Sémiologie clinique ou paraclinique* :

Sémiologie clinique évocatrice du rôle du médicament : les EGFR sont normalement exprimés sur les kératinocytes. Le mécanisme des effets indésirables dermatologiques est bien expliqué dans la littérature (14).

Facteur bien favorisant bien valide du couple effet indésirable/mdt présent : la prise concomitante de 5-fluorouracil est un facteur favorisant (16).

b. *Examens complémentaires spécifiques fiables du couple effet indésirable/mdt ou réponse à un antidote* : non recherché (L0).

c. *Autres causes non médicamenteuses* : absentes.

C. Score bibliographique = B4

Effet attendu : décrit dans la monographie de cetuximab (17).

Tableau 3 : Répartition des évènements indésirables déclarés selon le nombre de survenue et le grade.

	Panitumumab	Cetuximab	Total
Affections de la peau et du tissu sous cutané			
Rash cutané	1 Grade III	0	10
	2 (Grade II)	5 (Grade II)	
	2 (Grade I)	0	
Sècheresse cutanée	1 (Grade III)	0	08
	1 (Grade II)	2 (Grade I)	
	2 (Grade I)	1 (Grade II)	
Syndrome main-pied	2 (Grade II)	2 (Grade I)	09
	2 (Grade I)	4 (Grade II)	
Paronychie	3 (Grade I)	0	03
Prurit	0	1 (Grade I)	01
Total	16 (49.9%)	15(30%)	31 cas reportés
Affection gastro-intestinales			
Diarrhées	0	1 (Grade II) 3 (Grade I)	04
Douleurs abdominales	2 (Grade I)	1 (Grade I)	03
Nausées	0	2 (Grade II)	02
Constipation	0	1 (Grade II)	02
		1 (Grade I)	
Vomissements	2 (Grade I)	1 (Grade I)	03
Douleurs rectales	0	1 (Grade I)	01
Hémorroïdes	0	1 (Grade II)	01
Total	04 (12.5%)	12(24%)	16 cas reportés
Affections hématologiques et du tissus lymphatique			
Anémie	0	1 (Grade III)	01
Leucopénie	1 (Grade I)	1 (Grade III)	04
	1 (Grade II)	1 (Grade I)	
Thrombopénie	1 (Grade I)	1 (Grade I)	03
	1 (Grade II)		
Total	04(12.5%)	04 (8%)	08 cas reportés
Affections respiratoires			
Toux	0	01 (Grade I)	01

Dyspnée	0	01 (Grade III)	01
Total	0	02	02 cas reportés

Affections oculaire

Croissance des cils	03	01	04
Conjonctivites	0	1 (Grade I)	01
Total	03(9.37%)	02(4%)	05 cas reportés

Troubles généraux

Mucite	1 (Grade II)	1(Grade III) 3 (Grade I)	06
Asthénie	2 (Grade I)	3 (Grade II) 1 Grade I	06
Douleurs thoraciques	1 (Grade II)	00	01
Total	04 (12.5%)	08(16%)	12 cas reportés

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie	0	3 (Grade I)	03
Hyperglycémie	01	01	02
Total	01(3.12%)	04(08%)	05 cas reportés

Autres effets

Neuropathie	0	1 (Grade III)	01
Altération de l'état général	0	2	02
Total	0	03 (6%)	03 cas reportés

Tableau 4 : Nombres et pourcentages des patients ayant manifesté les différents types des EIMs

	Effets	Panitumumab n=8		Cetuximab n=14	
		Nombre	Pourcentages (%)	Nombre	Pourcentages (%)
Affections de la peau et des tissus sous cutanée	Rash cutanée	05	62.5	05	35.7
	Sècheresse cutanée	04	50	03	21.42
	Syndrome main pied	04	50	06	42.85
	Paronychie	03	37.5	00	
	Prurit	00	00	01	7.14
Affections gastro intestinales	Diarrhée	00	00	04	28.57
	Douleurs abdominales	02	25	01	7.14
	Nausée	00	00	02	14.22
	Constipation	00	00	02	14.22
	Vomissements	02	25	01	7.14
	Douleurs rectales	00	00	01	7.14
	Hémorroïdes	00	00	01	7.14
Affections hématologiques	Anémie	00	00	01	7.14
	Leucopénie	02	25	02	14.22
	Thrombopénie	02	25	01	7.14
Affections respiratoires	Toux	00	00	01	7.14
	Dyspnée	00	00	01	7.14
Affections oculaires	Croissance des cils	03	37.5	01	7.14
	Conjonctivite	00	00	01	7.14
Troubles généraux	Mucite	01	12.5	04	28.57
	Asthénie	02	25	04	28.57
	Douleurs thoraciques	01	12.5	00	00
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	00	00	03	21.42
	Hyperglycémie	01	12.5	01	7.14
Autres effets	Neuropathie	00	00	01	7.14
	Altération de l'état général	00	00	02	14.22

Discussion :

L'objectif principal de notre étude étant le recueil et la notification des EIM de panitumumab et cetuximab, nous avons pu recueillir et envoyer au CNPM 82 notifications, 32 pour panitumumab et 50 pour cetuximab. Notre initiative a permis d'augmenter de 82 le nombre de notifications total d'EIM en oncologie qui reste un domaine marqué par la sous-déclaration des EIMs en Algérie et dans le monde. Dans la littérature, les estimations de la sous notification sont très variables et leur analyse est compliquée par l'hétérogénéité des règles et modalités de notifications d'un pays à un autre. Une revue de la littérature a recensé 37 articles de méthodologies variées couvrant 12 pays. D'après cette étude, la médiane du taux de notifications serait de 6% (18). Les principales causes de sous-déclaration sont communes aux deux pratiques cliniques, générale et oncologie. Les causes documentées des sous déclarations des EIMs sont, selon la revue de littérature de P. Baldo et al. sur la pharmacovigilance en oncologie, la crainte que leur signalement puisse refléter négativement sur leur compétence et la peur de controverses juridiques ou de plainte de la part de la famille des patients, d'une part. D'autre part, les professionnels de la sante tendent à considérer la toxicité des anticancéreux comme étant normale ou inévitable. La formation des professionnels de la santé sur la pharmacovigilance est largement considérée comme une bonne méthode pour améliorer la déclaration (11). L'intégration de pharmaciens dans les services hospitaliers peut être une solution au problème de la sous notification des effets indésirables. selon une étude d'évaluation des déclarations d'évènements indésirables durant une période d'intégration de pharmaciens au service de néphrologie en comparaison avec celles obtenues avec la notification spontanée au niveau de service de pharmacovigilance de l'établissement hospitalo-universitaire de Oran, le nombre de déclarations a augmenté de 70% après l'intégration des pharmaciens (19).

Le caractère prospectif de notre étude et notre présence durant toute la période au service a marqué une sensibilisation importante des patients et des professionnels de la santé sur les EIMs et l'importance de les signaler même s'ils ne sont pas attendus avec ces molécules et quel que soit leurs gravités et leurs fréquences. En effet, la déclaration des effets indésirables est obligatoire pour les professionnels de la santé, immédiatement pour les EIMs graves et sans délai pour les autres EIMs (20) (5).

Pour le calcul des scores d'imputabilité de ces évènements indésirables, nous avons utilisé la méthode française réactualisée (2011) (12) qui est la méthode utilisée en Algérie, par le CNPM. Elle permet une appropriation rapide des informations et une possibilité de déduire à partir des scores attribués, les caractéristiques chronologiques, sémiologiques et bibliographiques du couple médicament/effet indésirable. Selon une étude comparative de différentes méthodes d'imputabilité

menées du département de la médecine sociale à l'université de Bristol au Royaume unies, la méthode d'imputabilité française autrement appelée la méthode de Bégaud et al. est la seule méthode qui permet au médicament pris de manière concomitante avec le médicament suspect d'être exclus, car la relation de cause à effet de chaque prise de médicament est évaluée séparément. Cependant, cette méthode exige plus de temps que la plupart des autres méthodes (la méthode de Naranjo et al, jugement des experts, la méthode bayésienne etc). Bien que cette méthode réactualisée soit facile à utiliser et plus précise par rapport aux autres méthodes, originelle et actualisée, il y reste une part d'interprétation subjective dans l'évaluation des critères, qui dépend en partie de l'expérience de l'évaluateur, avec une variabilité inter-observateurs, elle présente aussi le manque de reproductibilité comme limite (21).

Dangoumau, Evreux et Jouglard citent deux objectifs pour l'évaluation de l'imputabilité : dans l'immédiat, permettre au clinicien de prendre la décision adéquate vis-à-vis de la poursuite ou de l'interruption du traitement soupçonné, et au long terme établir une base de données dans la perspective de leur exploitation ultérieure (21).

Description de la population :

Nous avons inclus dans notre étude une population d'âge moyen de 63 ± 8 ans. Ceci concorde avec les données de la littérature qui suggèrent que le CCR touche les personnes âgées, avec une incidence qui s'élève de plus en plus chez les personnes jeunes (22). La répartition des sexes dans notre échantillon marque une légère prédominance masculine (sexe ratio= 1.2). La même répartition est obtenue dans une étude épidémiologique réalisée à l'ouest d'Algérie entre l'année 2000 et 2006 (23). La localisation du cancer qui revient le plus est au niveau du colon (59.09%) et celle des métastases est majoritairement hépatique (64%). Ces données concordent avec les résultats d'une étude publiée sur le Journal of gastro intestinal oncology sur les métastases hépatiques de cancer colorectal (24).

Traitement :

Les patients ont été traités conformément aux recommandations de la guideline de l' European Society for Medical Oncology (ESMO) sur le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer colorectal métastatique, qui comprennent l'administration de panitumumab à 6mg/kg ou cetuximab à 400mg/m², sans préférence spécifique d'une molécule par rapport à l'autre sur le plan efficacité (25).

Evènements indésirables médicamenteux :

Affections de la peau et des tissus sous cutanés: les plus fréquentes avec les deux molécules (49.9% avec panitumumab et 30% avec cetuximab), ceci s'explique par le mécanisme d'action des anti-EGFR qui inhibent les récepteurs des facteurs de croissance épidermique normalement exprimés par les kératinocytes des couches basales et sub-basales de l'épiderme et par les kératinocytes folliculaires et sébocytes causant l'altération de l'épaisseur de la peau, dégradation de la barrière cutanée, défaut de prolifération et de différenciation des cellules de la peau et de l'épithélium folliculaire (14).

Tous les évènements reportés (rash cutané, sècheresse cutanée, paronychie, syndrome main- pied, prurit) sont décrit dans les monographies des deux molécules (15) (17). Le rash cutané, la sècheresse cutanée et la paronychie sont nettement plus fréquents avec panitumumab, qu'avec cetuximab. Cependant, on ne peut pas en tirer des conclusions comparant les molécules vu la taille petite de notre échantillon et la durée courte de notre étude.

Les grades des affections cutanés sont de grade I et grade II sauf un cas de rash cutané grade III et un cas de sècheresse cutanée grade III sous Panitumumab qui ont conduit au report des cures, suivant les recommandations de la monographie de Panitumumab (15). Aucune affection cutanée de grade III n'était reportée avec cetuximab.

Par mesures préventives de la toxicité cutanée , un traitement systémique par doxycycline pendant minimum 6 semaines lors de l'instauration du traitement par anti-EGFR est prescrit par les médecins traitants avec une recommandation de soins dermocosmétiques et d'hygiène (crèmes hydratantes, crèmes émoullientes, photoprotecteurs, etc.) selon une étude publié sur Pharmacutel concernant la prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique (26).

Affections gastro-intestinales : sont plus fréquentes avec cetuximab (24%) que panitumumab (12%), marquant seulement des douleurs abdominales et vomissement avec Panitumumab et Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, vomissements, douleurs rectales et Hémorroïdes avec cetuximab.

Plusieurs évènements dits très fréquents dans la monographie du Panitumumab (diarrhées, nausées, stomatite constipation) ne figurent pas les parmi effets recueillis (15) ; par contre, pour le cetuximab plusieurs évènements ne figurants pas sur sa monographie (douleurs abdominales, hémorroïdes, constipation et douleurs rectales) ont été détectés, avec des scores d'imputabilité faibles (17).

Ces effets sont liés à l'inhibition de l'EGFR qui est abondamment exprimés par les cellules épithéliales de l'intestin. D'après une étude menée par A. Jouinot et al, sur les biothérapies des cancers colorectaux métastatiques, en 2014, les diarrhées sont rares en monothérapie, mais

l'adjonction de cetuximab ou de panitumumab à la chimiothérapie augmente la fréquence des diarrhées chimio-induites (27).

Les diarrhées et les vomissements sont des effets décrits dans les monographies de la plupart des médicaments de la chimiothérapie associée, cela peut augmenter leur incidence, d'où l'intérêt du calcul des scores d'imputabilité pour déterminer la relation entre les molécules étudiées et l'évènement indésirable rapporté.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : trois cas d'anorexie (6%) et un cas d'hyperglycémie (2%) sont notifiés avec cetuximab et un cas d'hyperglycémie (3.12%) est notifié avec Panitumumab. Les autres troubles (Hypomagnésémie, hypokaliémie, etc.) bien qu'ils figurent dans leurs monographies comme effets très fréquents ou fréquents, ils n'ont pas pu être traqués à cause de manque de bilans appropriés.

Affections hématologiques : un cas (2%) d'anémie Grade III résistante à la Darbépoétine alpha et aux transfusions est reporté avec cetuximab, causant le report des cures du patient. Ce dernier est décédé deux mois après la première apparition de l'anémie. Nous n'avons pas assez de données pour affirmer ou éliminer l'implication de cetuximab dans son décès.

02 cas de leucopénie (06.25 %) sont rapportés avec panitumumab dont un cas de grade III conduisant au report de la cure. 02 cas de thrombopénie (06.25%) dont un cas de grade III conduisant au report de la cure suivant les recommandations de la monographie de panitumumab.

Les affections respiratoires, troubles généraux et autres effets (altérations de l'état général et neuropathie) sont des effets moins observés dans notre population.

Le calcul des scores d'imputabilité :

Nous avons intégré le calcul des scores d'imputabilité dans notre travail dans le but de faire un constat réel des informations nécessaires pour le calcul des scores d'imputabilité par la méthode française en oncologie. Nous avons établi une fiche de notification d'évènements indésirables qui facilite la description et l'historique des évènements indésirables et , pouvant optimiser la qualité des notifications spontanées et leur quantité en les rendant plus facile à remplir en proposant système de cases à cocher au lieu des zones de textes (*voir annexe 02*). Nous avons eu des cas où les scores d'imputabilité intrinsèque faibles étaient associés à des scores d'imputabilité extrinsèque élevés (C1S1=I1/ B4), ceci revient au manque d'informations concernant l'évolution chronologiques des évènements indésirables et au manque d'examen complémentaires spécifiques fiables du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote pour évaluer leurs critères sémiologiques. Pour remédier à cela, des études plus approfondies et de plus longue durée sont nécessaires.

Points forts :

La formation dont nous avons bénéficié au CNPM nous a permis une meilleure maîtrise du thème, donc des résultats plus corrects et notre déplacement au service d'oncologie, au CLCC nous a permis une meilleure collecte de données nécessaires aux calculs des scores d'imputabilité pour servir notre étude d'une part et le CNPM d'autre part.

Limites et difficultés :

La période d'étude est relativement courte, ce qui a limité les informations concernant les effets indésirables rares et ceux dont la durée d'apparition est longue, et les informations concernant l'évolution chronologique des EIM notifiés,

Le manque d'informations concernant les EIM sur les dossiers des patients rend difficile l'acquisition des informations concernant l'évolution des effets indésirables pendant la période du traitement qui a précédé notre étude, comme la durée de survenue de l'effet après la première administration du médicament, disparition et réapparition de l'effet, etc.

Conclusion :

Notre étude de pharmacovigilance a permis de rapporter de différents événements indésirables de panitumumab et de cetuximab, de fréquences et de grades différents. Les événements indésirables cutanés étaient les plus fréquents chez les patients de notre population. Ces effets peuvent altérer la qualité de vie de ces patients d'où l'importance de leur prise en charge. Ces molécules étaient administrées en association avec la chimiothérapie qui est connue par ses effets indésirables lourds, ce qui peut conduire les patients et les professionnels de la santé à considérer le profil des effets indésirables des thérapies ciblées comme étant normal, voire insignifiants. C'est ce qui peut être à l'origine de la sous-déclaration.

Les résultats de notre étude sont une preuve concrète que la présence de pharmaciens dans les services cliniques apporte une nette amélioration au système de pharmacovigilance en augmentant le nombre de déclarations des événements indésirables et en sensibilisant les patients et les professionnels de la santé sur les effets indésirables des médicaments.

ANNEXE 1 : Fiche jaune de déclaration en ligne des effets indésirables au CNPM

Date de déclaration *

Informations malade

Nom * Age du malade * Taille Poids Sexe
 Masculin
 Féminin

Description de la réaction indésirable

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques)

Date d'apparition * Durée

Médicament 1 Médicament 2 Médicament 3 Médicament 4 Médicament 5 Médicament 6 Médicament 7 Médicament 8

Médicament en DCI (mettre nom de marque) 1 * N° lot * Voie d'administration

Posologie * Date d'administration (début) * Date d'administration (fin) * Raison d'emploi (indication) *

Traitement de la réaction indésirable

Nature du traitement * Médicamenteux * Non médicamenteux *

Descriptif du traitement *

Evolution * Disparition * En cours * Inconnue * Décès *

Séquelles Oui Non

Histoire de la maladie ou commentaires

Les facteurs de risques associés (insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Fiche de notification des évènements indésirables de thérapies ciblées anticancéreuses

(Anti – EGFRs)

Partie I : Informations générales |

1- Sur le patient :

- Nom : Prénom :
- Numéro de téléphone :
- Numéro d'admission :
- Sexe : Masculin Féminin
- Date de naissance : / / Age :
- Poids : Taille : IMC : Surface corporelle :
- Profession :
- Habitudes toxiques (tabac, drogues) : Oui Non
- Si oui, lesquelles
- Comorbidités : Oui Non
- Si oui, précisez les maladies associées
- Antécédents personnels de cancer : Oui Non
- Si oui, préciser (type/ période/ traitement si possible) :
- Antécédents Familiaux de cancer : Oui Non Ne sait pas
- Si oui, préciser :

2- Sur la maladie :

- Médecin traitant :
- Type de cancer :
- Diagnostic (types d'examens effectués) :
- Date du diagnostic :
- Circonstance de découverte de la maladie : Fortuitement Manifestations cliniques
- Stade du cancer : T N M
- Si M1, localisation des métastases :
- Statut KRAS : Sauvage Muté
- Statut thérapeutique de la maladie : Traitée antérieurement En cours de traitement initial
- Traitement antérieur : Chirurgie Chimiothérapie Radiothérapie Autres
- Rechute : Oui Non

Partie II : médicament(s) pris par le patient :

1. Médicaments anticancéreux :

Protocole :

Date de la cure :

Numéro de cure :

Intercure :

DCI du médicament	Nom commercial / forme/dosage	Dose et durée de perfusion posologie / mode d'administration	Début d'utilisation du médicament	Numéro de lot	Date d'expiration

2. Médicaments associés :

DCI et dosage du médicament	Nom commercial et forme pharmaceutique	Indication thérapeutique	Posologie et voie d'administration	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament

- Phytothérapie : Oui Non

Si oui, indiquer les produits utilisés et leurs caractéristiques

- Prise de compléments alimentaires : Oui Non

Si oui, indiquer les produits utilisés et leurs caractéristiques :

.....

Partie III : évènement indésirable :

- Description de l'EI.....
- Examen(s) complémentaires effectué(s) :
- Autre cause non médicamenteuses probable de l'EI : Présente Absente Non recherchée
- Préciser.....
- Date de survenue de l'EI :
- Durée de l'EI :
- Effet indésirable grave : oui non
Si oui, Critères de Gravité :
 - Décès (Date) :
 - Mise en jeu du pronostic vital
 - Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
 - Incapacité ou invalidité permanente
 - Autre situation médicale grave
- Nature de l'EI : Réversible Non réversible
- Arrêt de prise du médicament : Oui Non
Si oui, indiquer la date :
- Modification de posologie : Oui Non
Si oui, indiquer la modification
- Traitement de l'effet indésirable : Oui Non
- Détail.....
- Régression de l'effet indésirable : Spontanée (quand) Après arrêt Après modification de posologie Après traitement Pas de régression l'EI
- Réintroduction du médicament : Oui Non
Si oui, indiquer la date :
- Réapparition de l'EI après réintroduction : Oui Non
- Exposition antérieure au médicament (Quand).....
- Facteur favorisant validé du couple (médicament/EI)
- Autre conduite tenue par le médecin :

❖ **Imputabilité :**

Score d'informativité (NI)	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité extrinsèque (B)

ANNEXE 3: Rash cutané reporté avec panitumumab.

Partie III : L'évènement indésirable (EI)

- Description de l'EI : rash cutané (grade I).
- Examen(s) complémentaires effectué(s) : observation a l'œil nu.
- Autre cause non médicamenteuses probable de l'EI : Présente Absente Non recherchée
- Date de survenue de l'EI : 05/01/2024
- Durée de l'EI : en cours.
- Effet indésirable grave : oui non
 - Si oui, Critères de Gravité :
 - Décès (Date) : / /
 - Mise en jeu du pronostic vital
 - Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
 - Incapacité ou invalidité permanente
 - Autre situation médicale grave
- Nature de l'EI : Réversible Non réversible
- Arrêt de prise du médicament : Oui Non
 - Si oui, indiquer la date :
- Modification de posologie : Oui Non
 - Si oui, indiquer la modification
- Traitement de l'effet indésirable : Oui Non
- Régression de l'effet indésirable : Spontanée (quand) Après arrêt Après modification de posologie Après traitement Pas de régression l'EI
- Réintroduction du médicament : Oui Non
 - Si oui, indiquer la date : 02.04.2024
- Réapparition de l'EI après réintroduction : Oui Non
- Exposition antérieure au médicament (Quand).....//.....
- Facteur favorisant validé du couple (médicament/EI)
- Autre conduite tenue par le médecin : //

❖ Imputabilité

Score d'informativité (NI)	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité extrinsèque (B)
NI2	C3S2 = I5	B4

ANNEXE 4: Syndrome main-pied reporté avec cetuximab.

Partie III : L'effet indésirable (EI)

- Description de l'EI : syndrome main-pied grade II.
- Examen(s) complémentaires effectué(s) : observation a l'œil nu.
- Autre cause non médicamenteuses probable de l'EI : Présente Absente Non recherchée
- Date de survenue de l'EI : 10/ 2023
- Durée de l'EI : en cours
- Effet indésirable grave : oui non
 - Si oui, Critères de Gravité :
 - Décès (Date) : / /
 - Mise en jeu du pronostic vital
 - Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
 - Incapacité ou invalidité permanente
 - Autre situation médicale grave
- Nature de l'EI : Réversible Non réversible
- Arrêt de prise du médicament : Oui Non
 - Si oui, indiquer la date :
- Modification de posologie : Oui Non
 - Si oui, indiquer la modification
- Traitement de l'effet indésirable : Oui Non
- Régression de l'effet indésirable : Spontanée (quand) Après arrêt Après modification de posologie Après traitement Pas de régression l'EI
- Réintroduction du médicament : Oui Non
 - Si oui, indiquer la date :
- Réapparition de l'EI après réintroduction : Oui Non
- Réintroduction du médicament : Oui Non
 - Si oui, indiquer la date :
- Réapparition de l'EI après réintroduction : Oui Non
- Exposition antérieure au médicament (Quand).....
- Facteur favorisante validé du couple (médicament/EI) les cellules dermiques expriment les EGFRs.
- Autre conduite tenue par le médecin :

❖ **Imputabilité :**

Score d' <u>informativité</u> (NI)	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité extrinsèque (B)
NI2	C2S3=I5	B4

Références :

1. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments — Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments.2004.
2. Dr S. BENAMEUR, La pharmacovigilance des immunosuppresseurs dans la greffe rénale. 2023.
3. Alshammari TM, Mendi N, Alenzi KA, Alsowaida Y. Pharmacovigilance Systems in Arab Countries: Overview of 22 Arab Countries. *Drug Saf.* juill 2019;42(7):849-68.
4. guide-pharmaco.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco>.
5. Kaâda DE. Correspondant au 29 juillet 2018.
6. Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel, et al. Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux : l'expérience du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance. *Bull Académie Natl Médecine.* mars 2005;189(3):493-505.
7. Tuccori M, Montagnani S, Capogrosso-Sansone A, Mantarro S, Antonioli L, Fornai M, et al. Adverse reactions to oncologic drugs: spontaneous reporting and signal detection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2 janv 2015;8(1):61-75.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
9. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 14 mars 2023;29(10):1569-88.
10. André T. Pour prescrire un anticorps anti-EGFR dans le cancer colorectal, il faut rechercher les mutations sur les exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS. *Bull Cancer (Paris).* oct 2013;100(10):933-4.
11. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm.* août 2018;40(4):832-41.
12. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapies.* nov 2011;66(6):517-25.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
14. Chanprapaph K, Vachiramon V, Rattanakaemakorn P. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Review of Cutaneous Adverse Events and Management. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:1-8.
15. Vectibix, INN-Panitumumab, ressemé des caractéristiques du produit.

16. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
17. Erbitux, INN-Cetuximab, ressemé des caractéristiques du produit.
18. Buabeng RO, Dsane-Aidoo P, Asamoah YK, Bando DA, Boahen YA, Sabblah GT, et al. Under-reporting of adverse drug reactions: Surveillance system evaluation in Ho Municipality of the Volta Region, Ghana. Naidoo M, éditeur. PLOS ONE. 12 sept 2023;18(9):e0291482.
19. Mekaouche FZN, Boubred M, Boudjenan Serradj A, Djoudad K, Boudia F, Fetati H, et al. Impact de l'intégration du pharmacien dans le service de néphrologie sur la notification des effets indésirables. *Néphrologie Thérapeutique*. sept 2019;15(5):353.
20. Procès verbal CNPM.
21. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*. avr 2016;71(2):171-8.
22. Rahadiani N, Habiburrahman M, Abdullah M, Jeo WS, Stephanie M, Handjari DR, et al. Analysing 11 years of incidence trends, clinicopathological characteristics, and forecasts of colorectal cancer in young and old patients: a retrospective cross-sectional study in an Indonesian national referral hospital. *BMJ Open*. sept 2022;12(9):e060839.
23. Meddah D, Meddah B, Tir Touil A, Ghalek M, Sahraoui T. Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. 1 févr 2009;1(1):31-5.
24. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. déc 2019;10(6):1274-98.
25. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. janv 2023;34(1):10-32.
26. Prise en charge des événements indésirables cutanés induits par les anti-EGFR (epidermal Growth Factor Receiver) : un algorithme thérapeutique interdisciplinaire français | Soins de soutien en cas de cancer [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-012-1451-6>
27. Jouinot A, Coriat R, Huillard O, Goldwasser F. Les biothérapies des cancers colorectaux métastatiques en 2014. *Presse Médicale*. oct 2014;43(10):1056-66.

Liste des annexes :

ANNEXE 1 : Fiche jaune de déclaration en ligne des effets indésirables au CNPM.

ANNEXE 2 : Notre fiche de notification d'évènements indésirables.

ANNEXE 3 : Rash cutané rapporté avec panitumumab.

ANNEXE 4 : Syndrome main-pied rapporté avec cetuximab.

