الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

Département de Pharmacie

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

N° D'ordre : ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵜ ⵏⵜⵓⵣⵍⴰ ⴰⵜⵏⵓⵏⵇ

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 02/07/2024

Sous le Thème

Pharmacovigilance des thérapies ciblées en oncologie : Anti VEGF (Bevacizumab)

Réalisé par :
Ainouche Walid
Belkacemi Salim
Boulhares Ahmed
Laribi Abdelmadjid

Encadré par :

Dr A. NAMANI

Membres de jury :

PR. L.R Mekacher	**PR**	**Faculté de médecine UMMTO**	**Président**
Dr. N. Baghli	**MAHU**	**Faculté de médecine Université Saad Dahleb Blida**	**Examinatrice**
Dr. Benarab	**AHU**	**CNPM**	**Examinatrice**
Dr. Y. Ouchefoun	**MAHU**	**CLCC**	**Examinatrice**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023/2024

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI OUZOU FACULTÉ DE MÉDECINE DE TIZI OUZOU DEPARTEMENT DE PHARMACIE

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Pharmacovigilance des thérapies ciblées en oncologie : Anti VEGF (Bevacizumab)

Pharmacovigilance of Targeted Therapies in Oncology: Anti-VEGF (Bevacizumab)

Ainouche Walid[1]
Belkacemi Salim[1]
Boulhares Ahmed[1]
Laribi Abdelmadjid[1]
Dr. A. Namani[2]

[1] Etudiants en 6éme année Département de pharmacie, Faculté de Médecine Tizi-Ouzou

[2] Maitre assistante en pharmacologie a la faculté de médecine, CHU Tizi-Ouzo

Abstract:
Pharmacovigilance is a discipline aimed at evaluating post-marketing **adverse drug events**, relying heavily on spontaneous **notifications**, which is its main limitation. We conducted a prospective descriptive study with the objective of **reporting** adverse events and assessing their causal relationships using the French **imputability** method. We chose **Bevacizumab** in maintenance monotherapy as the study drug, a relatively recent **targeted therapy**. This prospective descriptive study, conducted at the Draa Ben Khedda Cancer Center from February 24 to May 25, 2024, aimed to improve reporting and assess the causality of adverse events associated with **Bevacizumab** in oncology.
21 cancer patients (average age 59 years, average BMI 24.35) receiving **Bevacizumab** monotherapy (7.5 ml/kg every 21 days) were included, mainly with ovarian cancer (76%) and breast cancer (14%), as well as common comorbidities such as hypertension (52.4%) and diabetes (23.8%). A total of 146 **adverse events** were reported, mostly grades 1 and 2 (96%), primarily gastrointestinal, with 4% being grades 3 and 4. The results highlight discrepancies between intrinsic **imputability** scores and bibliographic scores, influenced by study limitations such as sample size and follow-up duration. Despite these constraints, the study significantly contributes to national **pharmacovigilance** data, advocating for the involvement of pharmacy interns in monitoring **adverse events** and emphasizing the need for longer-term studies. In conclusion, our study on **Bevacizumab** shows that it is generally well tolerated but associated with certain **adverse events** that require rigorous monitoring, and also the critical importance of **reporting** and managing **adverse events** to improve patient safety.

Key words: Bevacizumab, targeted therapy, reporting notification, pharmacovigilance, adverse drug event, side effect.

Résumé :
La **pharmacovigilance** est une discipline dont l'objectif est l'évaluation des **événements indésirables médicamenteux** post-marketing. Elle repose considérablement sur les **notifications spontanées**, qui constituent sa principale limite. Nous avons mené une étude descriptive prospective dont l'objectif est de **déclarer** les événements indésirables et d'évaluer leurs liens de causalité avec la méthode française d'**imputabilité**. Nous avons pris le **Bevacizumab** en monothérapie de maintenance comme médicament d'étude, une **thérapie ciblée** relativement récente. Cette étude descriptive prospective, menée au Centre de Cancérologie Draa Ben Khedda du 24 février au 25 mai 2024, visait à améliorer le signalement et à évaluer la causalité des événements indésirables associés au **Bevacizumab** en oncologie. 21 patientes atteintes de cancer (âge moyen 59 ans, IMC moyen 24,35) recevant une monothérapie par **Bevacizumab** (7,5 ml/kg toutes les 21 jours) ont été incluses, principalement avec des cancers de l'ovaire (76 %) et du sein (14 %), ainsi que des comorbidités courantes telles que l'hypertension (52,4 %) et le diabète (23,8 %). Un total de 146 **événements indésirables** a été rapporté, principalement de grades 1 et 2 (96 %), principalement gastro-intestinaux, avec 4 % de grades 3 et 4. Les résultats mettent en lumière des écarts entre les scores d'**imputabilité** intrinsèque et les scores bibliographiques, influencés par des limitations de l'étude telles que la taille de l'échantillon et la durée de suivi. Malgré ces contraintes, l'étude contribue de manière significative aux données nationales de **pharmacovigilance**, préconisant l'implication des internes en pharmacie dans la surveillance des **événements indésirables** et soulignant la nécessité d'études à plus long terme. En conclusion, nous avons constaté que notre étude sur le **Bevacizumab** montre qu'il est généralement bien toléré, mais qu'il est associé à certains **événements indésirables** qui nécessitent une surveillance rigoureuse, et aussi l'importance critique de la **déclaration** et la gestion des **événements indésirables** pour améliorer la sécurité des patients.

Mots Clés : Bevacizumab, thérapie ciblées, déclaration, notification, pharmacovigilance, imputabilité, Événements indésirables médicamenteux.

Introduction :

La pharmacovigilance est définie par l'Organisation Mondial de la Santé (OMS) comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des évènements 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 (1) .

À l'échelle mondiale, l'OMS coordonne la pharmacovigilance via le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala en Suède. Plus de 150 centres internationaux participent à ce programme, rapportant les données sur les effets indésirables à VigiBase. Des agences comme l'EMA et la FDA analysent ces données pour créer des régulations assurant la sécurité des médicaments.(2).

En Algérie, le CNPM, créé en 1998 et placé sous la tutelle du Ministère de la Santé, surveille les réactions indésirables liées aux médicaments et dispositifs médicaux. Basé à Alger, il collecte, évalue et exploite les informations sur ces événements via un réseau national. Les professionnels de santé doivent signaler les effets indésirables au CNPM, qui analyse ces données pour établir des liens de causalité et collabore avec des partenaires locaux et internationaux pour assurer la sécurité des patients.

Le processus de pharmacovigilance du CNPM est organisé et méthodique. Les évènements indésirables sont signalés et évalués de manière systématique à travers divers outils comme les fiches de déclaration en ligne, le site web du CNPM, sa page Facebook et des rapports sous format CIOMS pour les firmes pharmaceutiques. En cas de détection d'un signal, le CNPM procède à une analyse détaillée, y compris des recherches bibliographiques exhaustives, et complète les données pour une évaluation approfondie. Une pré-enquête est alors menée avec la participation d'enquêteurs du CNPM, de collaborateurs techniques régionaux et de praticiens pour évaluer le lien de causalité et le risque potentiel de répétabilité des évènements indésirables. En confirmant le lien de causalité, une enquête formelle est déclenchée, impliquant des réunions avec les fabricants pour obtenir des informations complémentaires et décider des mesures correctives nécessaires. Ce processus structuré garantit une réponse adéquate pour protéger la santé publique et informer efficacement toutes les parties prenantes.

En pharmacovigilance post-AMM, différentes méthodes de notification des effets indésirables sont utilisées, avec la notification spontanée comme méthode principale. D'autres méthodes incluent les notifications "encouragée" et "renforcée", l'analyse systématique des dossiers médicaux, les études de cohortes et les essais cliniques post-AMM.(3).

L'obligation de déclaration des professionnels de santé en Algérie, est régie par la loi n° 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé (4). Cette loi souligne l'importance des notifications et stipule que les professionnels de santé, y compris les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmiers, sage-femmes, etc., doivent notifier au CNPM tout évènement indésirable survenant suite à l'utilisation d'un médicament, ainsi que toute observation d'abus ou de mésusage de médicaments. Ils sont également tenus de coopérer avec le CNPM et de conserver les documents nécessaires pour compléter les informations transmises en cas de besoin.

La déclaration précise des événements indésirables est obligatoire pour évaluer la sécurité des médicaments et prendre des mesures correctives rapides si nécessaire. Cela permet de fournir une information fiable aux professionnels de santé et d'optimiser l'utilisation clinique des médicaments.

Cependant, la sous-déclaration des effets indésirables reste un problème majeur. Des études ont montré que jusqu'à 94 % des effets indésirables pourraient ne pas être signalés, compromettant ainsi l'évaluation complète du profil de sécurité des médicaments (5). Cette sous-déclaration peut résulter de divers facteurs tels que la méconnaissance des professionnels de santé et les défis liés à la complexité des systèmes de déclaration.

Les thérapies ciblées représentent une avancée majeure en oncologie, offrant une alternative aux traitements conventionnels tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces thérapies sont conçues pour cibler spécifiquement les molécules impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses, minimisant ainsi les dommages aux cellules normales. Parmi les innovations récentes, les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de divers types de cancers.

Le Bevacizumab se présente comme étant un exemple intéressant de thérapie ciblé ayant prouvé son efficacité dans le traitement de plusieurs types de cancers, il s'agit en effet d'un anticorps monoclonal humanisé anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui se lie au VEGF (facteur clé de l'angiogenèse) en inhibant de ce fait la liaison à ses récepteurs, ce qui limite l'apport en oxygène et en nutriments nécessaires à la croissance tumorale (6). Le Bevacizumab est indiqué pour le traitement de plusieurs types de cancers, tel que le cancer colorectal métastatique, le cancer du sein métastatique, cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein métastatique et le glioblastome. Bien que le Bevacizumab est considéré comme une option thérapeutique avec ces avantages tel sa spécificité comparé a d'autres traitements anti-cancéreux, il est également associé à des effets indésirables graves, tels que l'hypertension, les événements thromboemboliques et les perforations gastro-intestinales (7) (8).

En revanche, le Bevacizumab reste un médicament relativement récent il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la première fois le 26 février 2004 aux États-Unis. Et il est souvent utilisé en association avec d'autres traitements ce qui complique la gestion des effets indésirables potentiels associés au Bevacizumab, Il est donc crucial d'évaluer et de surveiller attentivement son profil d'effets indésirables lorsqu'il est utilisé en association, afin d'optimiser les bénéfices pour les patients tout en minimisant les risques.

Notre étude a pour objectif le recueil de notifications encouragées des événements indésirables liés au Bevacizumab chez une population de patients traités par Bevacizumab en monothérapie en thérapie de maintenance post chirurgie et post chimiothérapie au niveau du service d'oncologie du CLCC de Draa Ben Khedda. Et comme objectif secondaire nous avons travaillé sur l'évaluation des liens de causalité de ces événements indésirables avec le Bevacizumab en utilisant la méthode d'imputabilité française.

A travers cette étude nous souhaitons apporter une sensibilisation au niveau des services cliniques sur l'importance des déclarations des événements indésirables qui est nécessaire pour garantir un système de pharmacovigilance efficace et assurer la sécurité des patients.

Matériel et méthodes :

Type d'étude :

Nous avons mené une étude prospective descriptive portant sur la fréquence et la nature des effets indésirables liés au Bevacizumab.

Lieu et population d'étude :

Les Patients cancéreux traités avec Bevacizumab en monothérapie de maintenance au service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer (ClCC) situé à Draa ben khedda , Wilaya de Tizi-ouzou du 24 Février 2024 au 25 Mai 2024.

- **Critères d'inclusion02**
  - Patients attenints du cancer suivis au niveau du service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer de Draa ben Khedda.
  - Patients traités avec Bevacizumab en monothérapie ;
  - Patients coopérants.

- **Critères d'exclusion**
  - Patients ayant des irrégularités dans leurs suivis empêchant la collecte et le recueil des données.
  - Patients non coopérants
  - Patients traités avec Bevacizumab en association de chimiothérapie.

Matériel :

- Fiche de déclaration d'effets indésirables médicamenteux du Centre national de pharmacovigilance (CNPM ALGERIE).
- Fiche de déclaration d'effets indésirables médicamenteux du Food and Drug administration (FDA USA).
- Fiche de déclaration d'effets indésirables médicamenteux de l'agence nationale de sécurité du médicaments et Produits de santé (ANSM France).
- Fiche de déclaration d'effets indésirables médicamenteux de Therapeutic Goods administration (TGA Australie).
- Fiche de déclaration d'effets indésirables médicamenteux de Canada Vigilance.
- Dossiers médicaux des patients.
- Logiciels : Excel.
- Table de calcul de L'imputabilité.

Méthodes :

1- **Élaboration d'une Fiche de Notification pour le Bevacizumab:**

Afin de pouvoir recenser les effets indésirables potentiellement lié au bevacizumab nous avons élaboré une fiche de notification d'effets indésirables En s'inspirant des fiches de notifications d'effets indésirables des autorités sanitaires , qui est constitué de trois parties , la première renferme les informations générale du patient ainsi que les données relatives à sa maladie cancéreuse , la seconde partie englobe la médication anti-cancéreuse du patients et les autres médications associés , et la troisième partie contient des informations relatives aux effets indésirables détectés chez le patient en tenant compte de la sémiologie de l'effet indésirable, sa sévérité , et les conséquences de l'arrêt

ou de la réadministration ainsi que d'autres informations nécessaires pour le calcul du score d'imputabilité (Annexe 1) .

2- Recueil d'informations :

- Extraction d'informations des patients sujets d'effets indésirables médicamenteux à partir de leurs dossiers médicaux tels que le Nom/prénom, sexe, âge, antécédents personnels/familiaux et présence ou absence d'autres maladies avec les traitements associés, type et stade du cancer et nombre de cures effectuées.

- Remplissage des fiches à partir d'un interrogatoire lors de la consultation et la prise des cures, ou les patients seront interviewés sur les effets indésirables ressentis sous la supervision du médecin traitant, les réponses sont enregistrées de manière automatique pour une analyse ultérieure.

- La détermination des grades a été faite selon classification (CTCAE) (9).

3- Calcul de score d'imputabilité :

Suite à l'analyse des renseignements de la fiche, un score est calculé afin d'évaluer la relation de causalité entre chaque couple événement indésirable/médicament, dans notre étude nous nous sommes intéressé à un seul médicament qui est le Bevacizumab, et ce selon la méthode française actualisée qui est défini selon le cercle de réflexion sur l'imputabilité (CRI) (10) Comme suit :

- **Score d'informativité :**

Pour chaque couple effet indésirable-médicament, le niveau d'informativité est classé en trois catégories NI 2, NI 1 et NI 0, en fonction des informations disponibles.
Les informations disponibles **a** et **b** sont définies comme suit :
a) délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament.
b) notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

• **NI 2** : les éléments **a** et **b** sont renseignés.
• **NI 1** : l'un des éléments **a** ou **b** n'est pas renseigné.
• **NI 0** : les éléments **a** et **b** ne sont pas renseignés

- **Imputabilité intrinsèque :**

Nous avons calculé le score de l'imputabilité intrinsèque indépendamment des autres médicaments pris par le patient et ce par deux critères

- **Le critère chronologique :**

Critère C, coté de C0 à C3 précise l'importance du lien chronologique entre les prises médicamenteuses et l'évolution de l'effet indésirable, disparition de l'effet par rapport à l'arrêt du médicament, réapparition de l'effet lors d'une réintroduction.

Le critère chronologique est déterminé selon la table de décision des critères chronologiques de la méthode française (Annexe 2). Chaque médicament doit être imputé successivement et de manière indépendante.

- **Le critère sémiologique**

Critère S, coté de S1 à S3 consiste à recueillir d'éventuels examens complémentaires permettant d'étayer l'étiologie médicamenteuse, passant notamment par l'élimination des diagnostics différentiels Ils sont plus précisément au nombre de quatre : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires réalisés. Les trois résultats possibles sont :

S3 : Sémiologie vraisemblable.

S2 : Sémiologie plausible.

S1 : Sémiologie douteuse.

Le critère sémiologique est déterminé selon la table de décision des critères sémiologique de la méthode française (Annexe 3). Chaque médicament doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Le score d'imputabilité intrinsèque est déterminé selon le tableau de l'imputabilité intrinsèque de la méthode française (Annexe 4).

- **Imputabilité extrinsèque :**

Nous avons déterminé l'imputabilité extrinsèque d'après les résultats trouvés dans les recherches bibliographiques :

- B4 : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans la monographie du produit.
- B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline ...)
- 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.

4- Statistiques :

Nous avons Saisi des données sur application Excel, et l'analyse des résultats a été faite et mise en tableaux et graphes sur Word.

Résultats :

Caractéristiques de la population :

1) Les données sociodémographiques :

Nous avons inclus dans notre étude 21 patients traitées au niveau du service d'oncologie au centre de lutte contre le cancer (CLCC) Draa Ben Khedda d'âge allant de 30 ans à 80 ans avec

une moyenne d'âge ± écart type de 59ans ± 12,03 ans, et une médiane de 55 ans. 57% de nos patients avaient un âge inférieur à 60 ans. Les patients sont de sexe féminin exclusivement,

L'IMC moyen ± écart type des patients est de 24,35 kg/m² ± 6,82 kg/m², et d'une surface corporelle moyenne ± écart type de 1,47 m² ± 0,47 m².

Aucun de nos patients ne présente des habitudes toxiques telles que la consommation du tabac d'alcool ou de psychotropes.

La répartition des patientes selon la tranche d'âge ainsi que selon l'IMC et la SC sont représentés dans la figure 1 et le tableau 1.

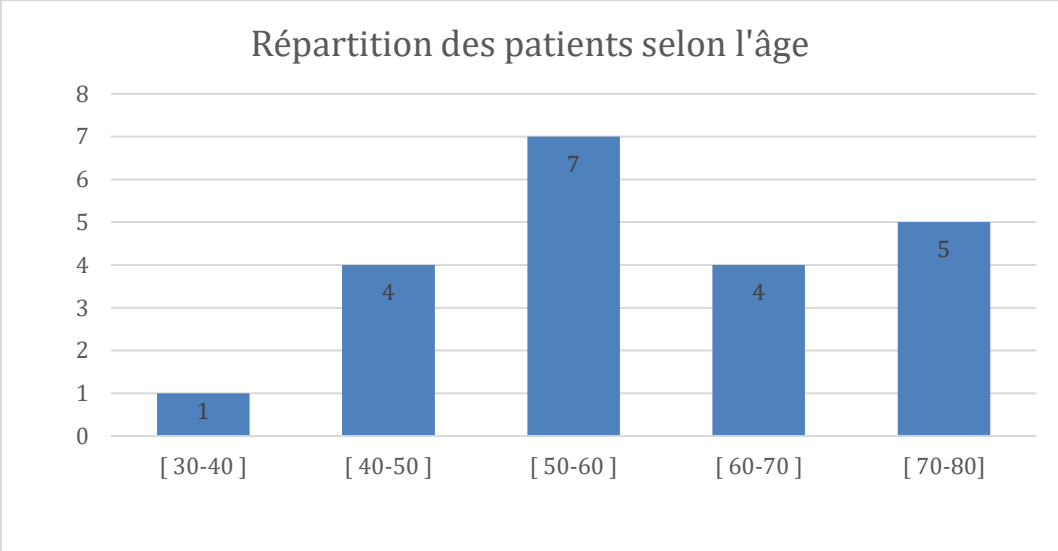

Figure 1 Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tableau 1 : Répartition des patients selon IMC et SC

IMC (kg/m²)	Nombre de patients	**SC (** m²)	Nombre de patients
< 18.5	3	< 1.6	7
18.5-24.9	5	1.6-2.0	14
25-29.9	11	≥ 2.0	0
≥ 30	3		

IMC : Indice de masse corporelle
SC : Surface corporelle

2) Les données cliniques :

Dans notre étude, les patients ont été traités avec un biosimilaire du Bevacizumab : Avegra BIOCAD qui se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion dosée à 25mg/ml administré par voie intraveineuse. Sa posologie recommandée est de 7,5ml/kg par cure, avec un intervalle de 21 jours entre chaque cure. Dans cette étude Ce médicament est utilisé en monothérapie dans le cadre du traitement de maintenance de plusieurs types de cancer, visant à prévenir la progression de la maladie après une thérapie initiale (chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie). Le tableau 2 représente toutes ces caractéristiques :

Tableau 2 : Caractéristiques de notre médicament étudié

Caractéristique	Détails
Nom du médicament (DCI)	Bevacizumab
Biosimilaire	Avegra BIOCAD
Indications	Cancers : d'ovaire , sein et colo-rectale
Forme galénique	Solution a diluée pour perfusion 25mg/ml
Posologie	7,5ml/kg par cure
Voie d'administration	Intraveineuse
Numéro de lot	542081022
Date d'expiration	10/2024
Inter cure	21 jours
Type de traitement	Traitement de maintenance en monothérapie

En ce qui concerne les données cliniques, 52,4 % des patients ont des antécédents familiaux du cancer, soit 11 patients. Ces antécédents concernent généralement les sœurs, cousines, et mères. Quant aux antécédents personnels de cancer la grande majorité, soit 95,2 % des cas (20 patients), n'ont rapporté aucun antécédent personnel de cancer. Le tableau 3 représente ces paramètres :

Tableau 3 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux et personnels

Type d'antécédents	Présence	n	%
Antécédents familiaux	Présents	11	52,4%
	Absents	10	47,6%
Antécédents personnels	Présents	1	4,8%
	Absents	20	95,2%

Le cancer de l'ovaire est le cancer le plus fréquent, affectant 16 patientes (76%). Le cancer du sein était observé chez 3 patientes (14%), tandis que le cancer colo-rectal était présent chez 1 patiente (5%). Un cas de cancer simultané du sein et de l'ovaire a également été enregistré. Ces données sont représentées dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Répartition des patients selon le type de cancer

Type de cancer	N	%
Ovaire	16	76
Sein	3	14%
Colo-rectale	1	5%
Sein et ovaire	1	5%
Totale	21	100%

Concernant les comorbidités présentées par les patientes, L'hypertension artérielle était la plus fréquente (52,4 % des patientes), les comorbidités et leurs fréquences sont représentées dans la figure 2 :

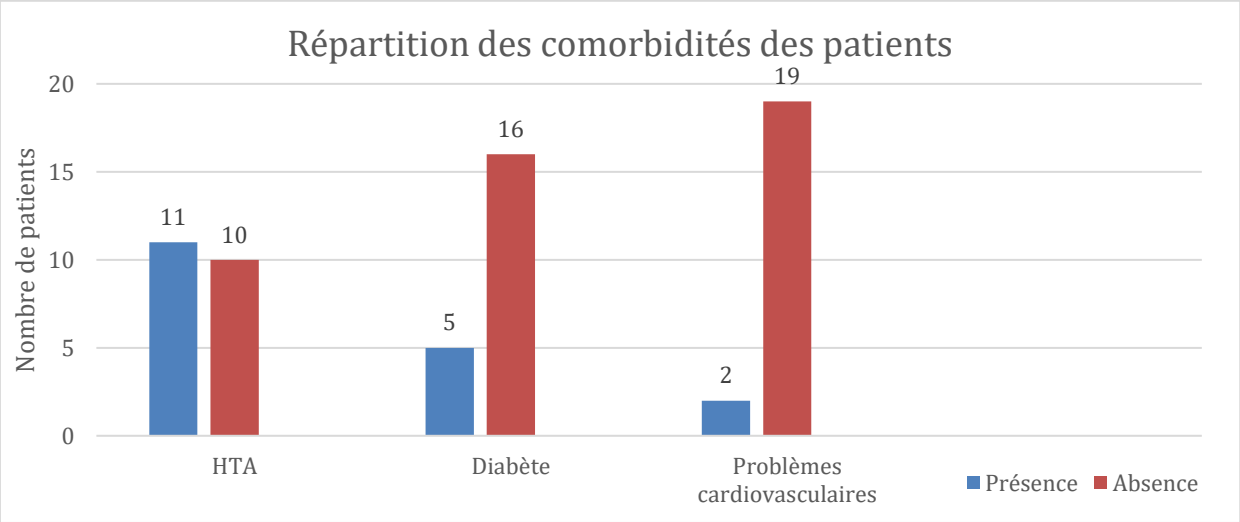

Figure 2 : Répartition des comorbidités des patients

Les données concernant les stades de cancer des patients ne sont pas disponibles.

3) Les événements indésirables médicamenteux :

Au cours de notre étude nous avons pu notifier 146 événements indésirables dans la population étudiée se répartissent selon le grade comme suit : 140 sont de grades 1 et 2 soit 96% des évènements indésirables. En revanche, seulement 4% des événements indésirables sont de grades 3 et 4, comprenant spécifiquement 3 cas de diarrhée et 3 cas d'insomnie.

Les grades ont été déterminés selon la classification CTCAE (9).

Tableau 5 : Répartition des événements indésirables selon le grade

	N	%
Grade 1-2	140	96%
Grade 3-4	6	4%
Grade 5	0	0%
Total	146	100%

Notre analyse a permis d'identifier plusieurs types d'événements indésirables médicamenteux. Les troubles gastro-intestinaux sont les plus fréquents, Notifiés 31 fois. Ces troubles comprennent des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales. Les affections de l'état général suivent avec 25 déclarations, se manifestant par de l'asthénie, de l'insomnie et d'autres EIM. Les troubles neurologiques ont été déclarés 20 fois, incluant principalement les céphalées, et vertiges. D'autres types d'évènements indésirables médicamenteux (EIM) ont été rapportés, ils sont représentés dans la figure 3 :

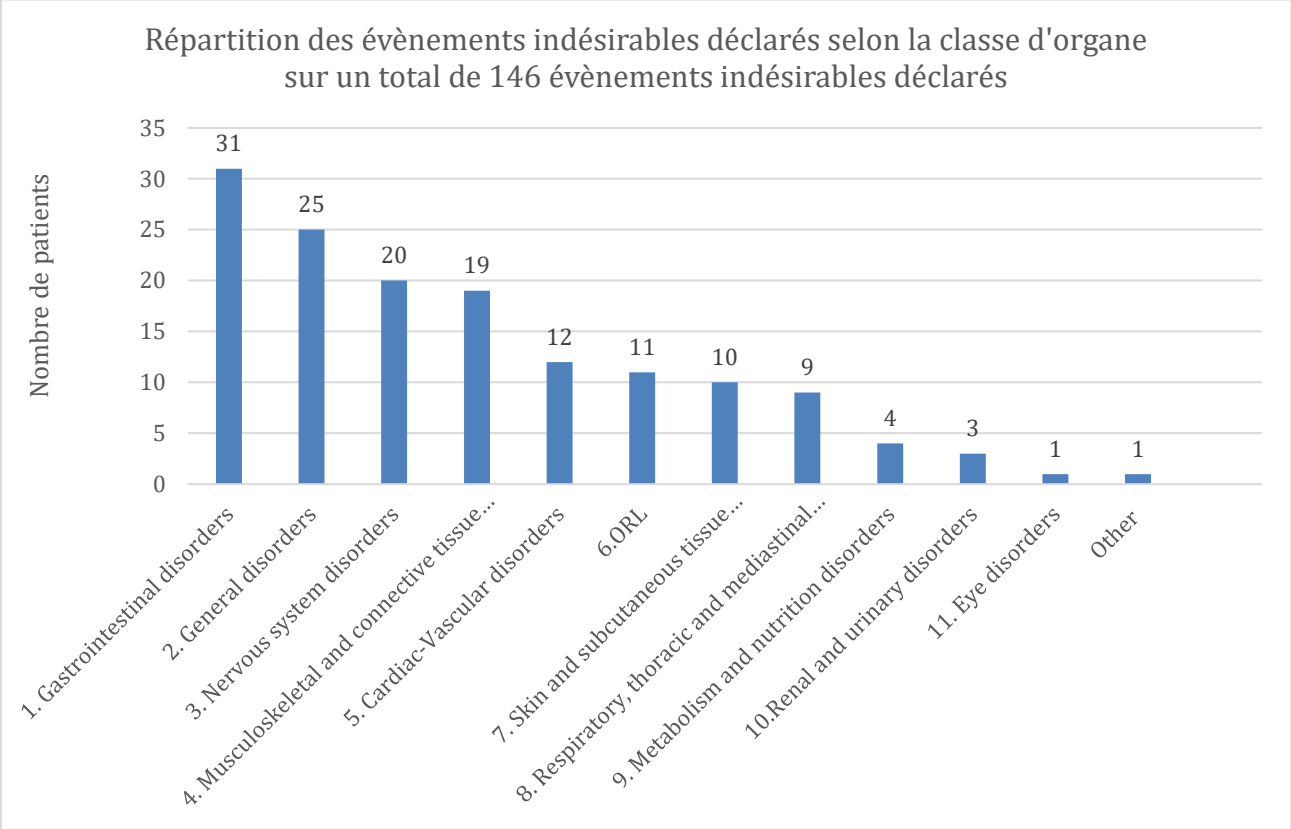

Figure 3 : Répartition des effets indésirables selon la classe d'organe

Les évènements indésirables ont été classés selon le type et le taux de survenue chez les patients (n=21) , les céphalées (66,6%) ont étaient les plus rencontrés chez 14 patients , suivie par l'asthénie (52,4% des patients) et d'autres évènements qui sont représentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Répartition des événements indésirables selon la classe d'organe et le taux de survenue chez les patients

Nature	Evènement indésirable	N	%
Gastrointestinal disorders	Diarrhée	6	28,6%
	Vomissement	8	38,1%
	Constipation	6	28,6%
	Douleurs abdominales	4	19%
	Nausée	3	14,3%

Nervous system disorders	Céphalée Vertiges	14 2	66,6% 9,5%
General disorders	Asthénie Insomnie Bouffées congestives	11 5 2	52,4% 23,8% 9,5%
Cardiac-Vascular disorders	Hypertension artérielle Tachycardie Hypotension	4 2 3	19% 9,5% 14,3%
Musculoskeletal & connective tissue disorders	Arthralgie Myalgie Faiblesses musculaires	5 4 3	23,8% 19% 14,3%
Skin & subcutaneous tissue disorders	Dépigmentation de la peau Sécheresse cutanée Erythrodysesthésie palmoplantaire	2 2 1	9,5 % 9,5 % 4,7 %
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnée Toux	4 1	19% 4,7 %
ORL	Sécheresse buccale Gingivorragie	6 2	28,6 % 9,5%
Metabolic and nutrtion disorders	Anorexie Perte de poids	1 1	4,7% 4,7%
Renal and urinary disorders	Protéinurie	1	4,7%
Eye disorders	Trouble de la vision	1	4,7 %
Other	Hypercalcémie	1	4,7%

4) Imputabilité :

4.1. Score d'informativité :

Dans notre population étudiée le score d'informativité était de NI2 pour l'ensemble des EIM rencontrés chez les patients puisque le délai de survenue par rapport à la période d'exposition est connu, et la notion d'arrêt, de poursuite ou de modification de la posologie du médicament est connue.

4.2. Imputabilité intrinsèque :

Le tableau représente les scores d'imputabilité de chaque effet indésirable :

Tableau 7 : Répartition des différents types des scores d'imputabilité intrinsèque

Classe de l'évènement indésirable	Evènement indésirable	I1	I2	I3	I4	I5
Gastrointestinal disorders	Diarrhée	0	4	0	0	2
	Constipation	3	0	0	3	0
	Vomissement	6	0	0	2	0
	Nausée	2	0	0	1	0
	Douleurs abdominales	4	0	0	0	0
	Total :	**15**	**4**	**0**	**6**	**2**
General disorders	Asthénie	6	0	0	5	0
	Insomnie	4	0	0	2	0
	Bouffées congestives	2	0	0	0	0
	Total	**12**	**0**	**0**	**7**	**0**
Nervous system disorders	Céphalées	0	10	0	0	4
	Vertiges	2	2	0	0	0
	Total :	**2**	**12**	**0**	**0**	**4**
Cardiac/vascular disorders	Hypertension	0	3	0	1	0
	Hypotension	3	0	0	0	0
	Tachycardie	1	0	0	1	0
	Total :	**4**	**3**	**0**	**1**	**0**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgies	3	0	0	2	0
	Myalgies	2	0	0	2	0
	Faiblesse musculaire	2	0	0	0	0
	Total	**7**	**0**	**0**	**4**	**0**
Skin and subcutaneous tissue disorders	Sécheresse cutanée	0	2	0	0	0
	Dépigmentation de la peau	0	0	0	0	2
	Erythrodysesthésie palmoplantaire	0	0	0	0	1
	Total	**0**	**2**	**0**	**0**	**3**
Respiratory, Thoracic and mediastinal disorders	Dyspnée	0	1	0	0	3
	Toux	0	0	0	1	0
	Total	**0**	**1**	**0**	**1**	**3**
	Gingivorragie	3	0	0	0	0

ORL	Sécheresse buccale	0	3	0	0	3
	Total :	**3**	**3**	**0**	**0**	**3**
Metabolism and nutrition disorders	Perte de poids	2	0	0	0	0
	Anorexie	2	0	0	0	0
	Total	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**
Renal and urinary disorders	Protéinurie	0	0	0	0	1
Eye disorders	Trouble de la vision	1	0	0	0	0
Other	Hypercalcémie	1	0	0	0	0

Le total des résultats de ce tableau sont représentés dans la figure selon le score de l'imputabilité intrinsèque :

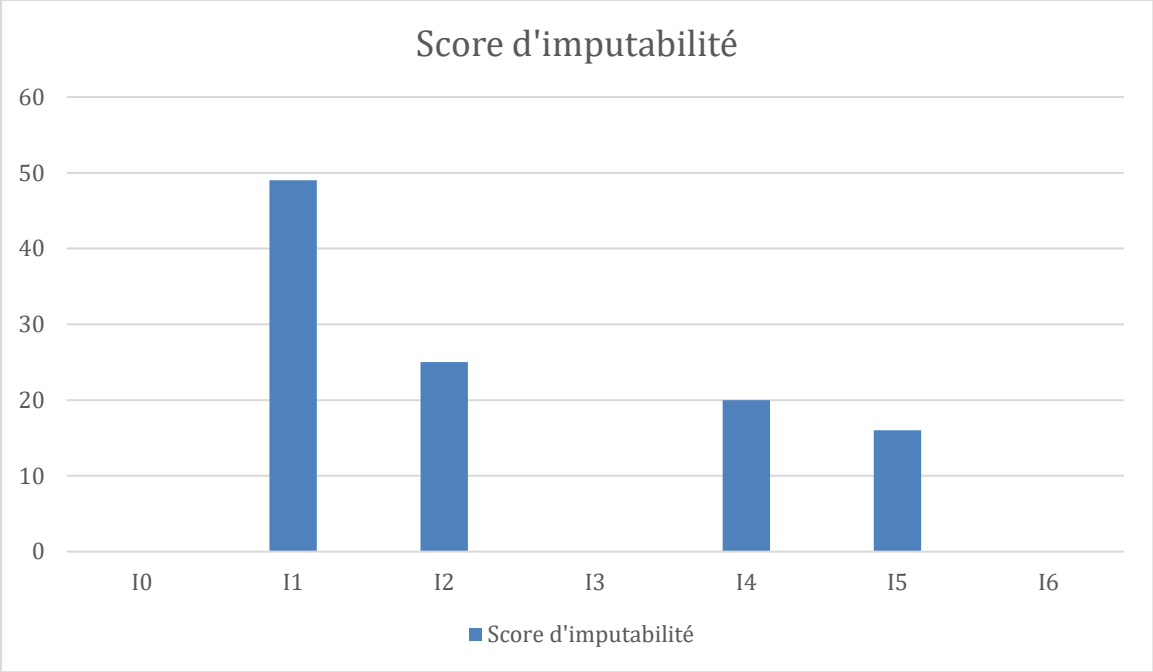

Figure 4 : Répartition des différents scores d'imputabilités intrinsèques

4.3. Imputabilité extrinsèque :

La figure 4 représente la répartition des scores Bibliographique :

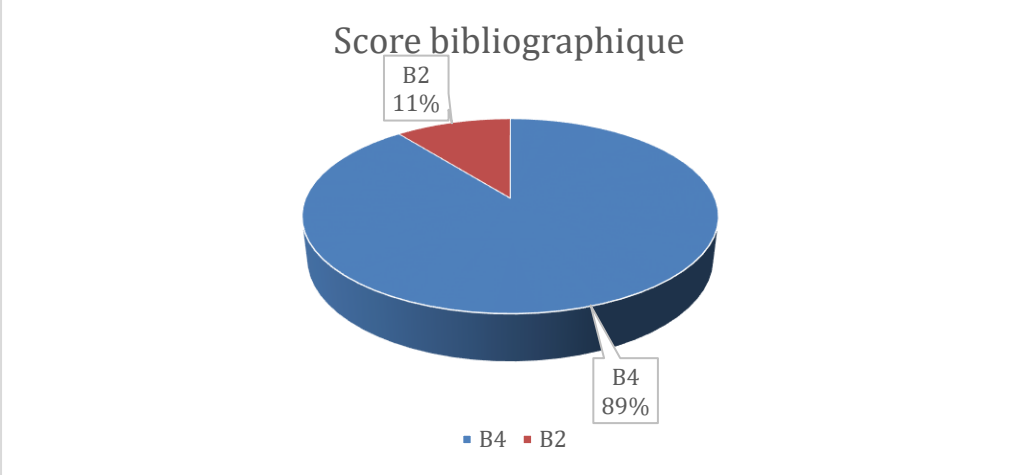

Figure 5 : Répartition des scores d'imputabilité extrinsèque des effets indésirables

Dans cette études les différents évènements indésirables notifiés sont de score bibliographique B4, à l'exception de trois évènements indésirables avec un score B2 :
-Vertige.
-Insomnie.
-Hypercalcémie.

Exemple d'étude (calcul de l'imputabilité) :
Nous avons calculé les différents scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque du bevacizumab avec chacun des événements indésirables déclarés selon l'exemple suivant :

La fiche de notification (Annexe 5), décrit un évènement indésirable survenue chez la patiente H.D, âgée de 66 ans avec un IMC de 28,3 kg/m², souffrant de diabète et d'hypertension artérielle. Elle est traitée par Bevacizumab (Avegra® BIOCAD) à une dose de 7,5 mg/kg une fois tous les 21 jours dans le cadre de la thérapie de maintenance post chirurgie et chimiothérapie pour son cancer de l'ovaire.

La patiente a présenté plusieurs événements indésirables tels que diarrhée, augmentation de la pression artérielle, dépigmentation de la peau, vomissements et dyspnée. Nous allons prendre l'augmentation de la pression artérielle de Grade 1 comme exemple d'étude pour calculer le score d'imputabilité :

1- Score d'informativité :

Pour le score d'informativité c'est connu dans notre cas, car tous les paramètres **a** et **b** sont présents.

2- Imputabilité intrinsèque :

A- Score chronologique :

a- Délai d'apparition de l'évènement indésirable :

L'augmentation de la pression artérielle est survenue le jour qui a suivi la prise du médicament, ce délai est considéré comme étant **compatible** car cohérent avec la prise du médicament.

b- Evolution de l'effet :

Elle est **suggestive** car, après administration intraveineuse de Bevacizumab, il y a un pic des concentrations plasmatiques suivi d'une diminution progressive de ces dernières. Par conséquent, la pression artérielle tend à se normaliser au fur et à mesure que les concentrations plasmatiques du médicament diminuent, indiquant que l'événement indésirable régresse.

c- Réadministration :

Le score est (R+), car y'a réapparition de l'effet après réintroduction du médicament.

Donc, en combinant ces paramètres, nous avons obtenu un score chronologique de **C3** selon les tableaux d'imputabilité de la méthode française (Annexe 2)

B- Score sémiologique :

a- Sémiologie clinique ou para clinique :

Elle est évocatrice dans ce cas en raison des propriétés pharmacologiques du médicaments. Selon plusieurs références le mécanisme sous-jacent au développement de l'HTA induite par le Bevacizumab semble être lié à une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) dans les parois des artérioles et des vaisseaux de résistance (11). Le VEGF augmente la production de NO, favorisant ainsi la vasodilatation ; en revanche, les agents anti-VEGF réduisent la production de NO (12). Une diminution des niveaux de NO peut induire une vasoconstriction, ce qui peut entraîner une hypertension (13).

b- Examen complémentaire spécifique fiable :

Dans ce cas, aucun examen fiable et spécifique du couple médicament-évènement indésirable n'existe, donc c'est **L (0).**
La combinaison de ces 3 paramètres donne un score sémiologique de **S1** selon les tableaux d'imputabilité de la méthode française (Annexe 3).

c- Autres causes non médicamenteuses :

Elle est présente dans ce cas, la patiente est hypertendue, l'augmentation de pression artérielle observée peut être liée à la maladie elle-même plutôt qu'au Bevacizumab.

Le score final de l'imputabilité intrinsèque repose sur les résultats précédents du score chronologique et sémiologique en combinant ces deux score **C3** et **S1** nous obtenons un score final d'imputabilité intrinsèque de **I4** (Voir Annexe 4).

3- Imputabilité extrinsèque :

L'effet indésirable en question est considéré comme attendu, avec ses caractéristiques correspondant aux informations spécifiées dans la monographie du produit. La fréquence de cet effet indésirable est égale ou supérieure à 10 % selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Par conséquent, le score d'imputabilité extrinsèque est de **B4**.

Tableau 8 : Score d'imputabilité calculé pour le couple (Bevacizumab, augmentation de la pression artérielle)

Score D'informativité (NI)	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité Extrinsèque (B)
NI2	C3S1 (I4)	B4

Discussion :

Au cours de notre étude nous avons pu notifier 146 évènements indésirables médicamenteux dans la population étudiée potentiellement liés au Bevacizumab (Avegra), ces EIM ont été déclarés au CNPM via la plateforme électronique sur le site web. Ce qui met en valeur notre étude est l'exposition d'une des principales limites des systèmes de pharmacovigilance : la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux (EIM). Ce phénomène est observé dans la plupart des pays. En effet, les données de la littérature médicale estiment que le taux de déclaration est inférieur à 10 % de l'ensemble des EIM (14), En Algérie, cette situation est particulièrement préoccupante d'après les statistiques de CNPM. Les principales raisons de la sous-notification évoquées dans la littérature médicale sont le manque de temps, le manque de connaissances (notamment la conviction que seuls les EIM graves ou inattendus doivent être déclarés, ou encore que seuls les EIM avérés peuvent être déclarés et non ceux suspectés (15) (16), En Algérie, l'absence des centres régionaux de pharmacovigilance accentue encore le problème de sous-notification. Le manque de formation adéquate des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance, et l'absence de pharmaciens des équipes de soin dans les centres hospitaliers peuvent être considérés comme des facteurs contribuant à la sous-déclaration des évènements indésirables.

Sur une période de seulement trois mois de suivi, nous avons pu notifier 146 événements indésirables médicamenteux (EIM), un nombre considérable comparé aux statistiques annuelles rapportées par le CNPM. Cela souligne la nécessité d'un système de pharmacovigilance complet et d'une meilleure gestion des EIM. Notre étude met en lumière l'importance de la surveillance continue des patients sous thérapies ciblées, thérapies relativement récentes, afin de pouvoir identifier les EIM qui n'ont pas été détectés pendant la phase de développement du médicament, Une telle surveillance permet non seulement de recueillir des données sur la survenue et la nature des EIM, mais aussi d'adapter les pratiques cliniques pour maximiser les bénéfices thérapeutiques tout en minimisant les risques pour les patients.

L'indication du Bevacizumab en monothérapie de maintenance est une indication hors AMM selon la monographie du produit, cependant des études telle que l'étude de Kümler I, Christiansen OG qui s'est porté sur l'efficacité du Bevacizumab dans les traitements de cancer du sein (17), Gouy S, Ferron G ont conduit un essai multicentre de phase 1 qui avait pour but la détermination des doses recommandées de la Cisplatin suivi d'un traitement de maintenance par Bevacizumab après une chirurgie du cancer de l'ovaire (18) , ces études ont démontré l'intérêt et l'efficacité de cette indication pour la prolongation de la survie sans progression.

Parmi les 146 évènements indésirables observés dans l'étude, nous avons noté 11 différents types d'effets indésirables, 140 des apparitions notifiées étaient de grade 1-2,et 6 étaient de grade 3-4 dont 3 apparitions pour l'insomnie et 3 apparitions pour la diarrhée , Le grade des évènements indésirables a été déterminé selon le système CTCAE (9) , Ces résultats sont cohérent avec les résultats d'une étude sur les évènements indésirables du Bevacizumab en oncologie gynécologique qui a inclus 154 patients, et dans laquelle 73,4% des patients ont exprimé au moins un évènement indésirable de grade 1 ou 2 (19).

Dans notre étude, les troubles gastro-intestinaux se sont révélés être les évènements indésirables les plus fréquents. Nous avons observé que 38,1% des patients ont présenté des vomissements et 28,6% ont souffert de diarrhée, des résultats qui concordent avec les données rapportées dans la monographie du Bevacizumab (>10%). Pour les vomissements, parmi les 8 cas rapportés, 6 avaient un score d'imputabilité intrinsèque I1 et 2 cas avaient un score I4, suggérant un lien potentiellement faible avec le Bevacizumab dans notre étude. Il est à noter que certains patients ont manifesté des vomissements avant même l'administration du Bevacizumab, ce qui pourrait indiquer une composante psychologique, surtout chez ceux ayant déjà reçu une chimiothérapie

cytotoxique. Néanmoins, le score bibliographique pour les vomissements était de B4, confirmant qu'ils sont un événement indésirable bien documenté du Bevacizumab. Pour la diarrhée, le score bibliographique était également de B4, la diarrhée est un événement indésirable retrouvé dans la monographie du Bevacizuamb , Selon la littérature il existe plusieurs mécanismes par lesquels les anti-VEGF peuvent provoquer des diarrhées, mais le mécanisme exact reste indéterminé, une revue de Joanne M. Bowen sur les mécanismes de diarrhée induite par les inhibiteurs de la tyrosine kinase a conclu que les diarrhée induite par les Anti-VEGF peut être lié a l'inhibition de la microcirculation du tractus gastro intestinale (20), dans une autre revue de la littérature conduite par une équipe multidisciplinaire sur la prise en charge des diarrhée induite par les traitements anti-cancéreux ont conclu que la diarrhée induite par le Bevacizumab peut être lié a une colite ischémique (21), Cependant les résultats de notre étude ont été cohérents avec les conclusions d'études antérieures telle une revue de base de données de pharmacovigilance française sur les effets induits par le Bevacizumab (22), aussi une autre étude qui a inclus 40 patientes traitées avec Bevacizumab associé au pembrolizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire (23).

Dans notre étude, les affections de l'état général. En particulier, l'asthénie qui a été observée chez 52% des patients, un évènement indésirable mentionné dans la monographie du Bevacizumab .

Ce résultat est bien supérieur aux données retrouvés dans la littérature, dans une étude comparative entre Bevacizumab seul et en association avec L'irinotecan dans le traitement du Glioblastome multiforme l'asthénie a été exprimé par 4% des patients (24). Cette différence pourrait être due à l'âge et le sexe de notre population d'étude, ou bien la qualité de vie des patients, Parmi les cas observés, 6 ont été évalués avec un score d'imputabilité intrinsèque I1 et 5 cas avec un score I4, le score bibliographique pour l'asthénie était de B4.

Les atteintes neurologiques, particulièrement les céphalées, ont été rapportées chez 66% des patients, un évènement bien documenté dans la littérature et retrouvé dans la monographie du Bevacizumab , ces résultats correspondent aux conclusions des études antérieures, une étude de phase 2 qui inclus 64 patientes traitées par le Bevacizumab associé à la Doxorubicine pour le cancer de l'ovaire a démontré que 41% des patientes ont exprimé des céphalées (25), l'étude comparative de Freidman entre le Bevacizumab seul et en association a l'irinotecan a démontré un taux similaire où 37% des patients ont souffert des céphalées (24). Parmi les cas rapportés dans notre étude, 10 cas ont été évalués avec un score d'imputabilité intrinsèque I2 et 4 cas avec un score I5. Le score bibliographique pour les céphalées était de B4.

Nous avons noté des EIM de type musculo squelettique, les arthralgies ont été fréquemment rapportées. Environ 23% des patients ont présenté des arthralgies, ce qui est en ligne avec les résultats des études antérieures (26) (27), Parmi les cas rapportés, 3 ont été évalués avec un score d'imputabilité intrinsèque I1 et 2 cas avec un score I4, suggérant une association variable avec le Bevacizumab dans notre échantillon. Le score bibliographique pour les arthralgies était de B4, un effet attendu et mentionné dans la monographie du produit , pour les arthralgies chez les patients traités par Bevacizumab, renforçant leur reconnaissance en tant qu'effet indésirable courant de ce médicament.

En ce qui concerne les effets indésirables de type cardiovasculaires, L'hypertension est l'événement indésirable le plus courant associé au traitement par Bevacizumab, D'après plusieurs études antérieures l'hypertension est observé chez 12 à 41 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire (28) (29) (30) (31) (32). Nous avons noté des taux similaires avec une survenue chez 19% de nos patients. Trois cas ont été évalués avec un score d'imputabilité intrinsèque I2, indiquant

une association douteuse mais faible avec le Bevacizumab chez ces patients ayant déjà comme comorbidité l'hypertension artérielle. Un cas a été évalué avec un score I4, suggérant une association possible avec le Bevacizumab. Le score bibliographique pour l'hypertension était de B4 dans la monographie du produit de Bevacizumab. Quant au mécanisme d'action il est bien documenté dans la littérature, Ce phénomène est attribué à une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) dans les artérioles et les vaisseaux de résistance, favorisée par l'action inhibitrice du Bevacizumab sur le VEGF (11) (12) (13).

En revanche, l'hypotension est un événement indésirable qui n'est documenté dans la littérature, mais mentionné dans la monographie du Bevacizumab. Dans notre étude, l'hypotension a été observée 3 patients (14,3%), dont trois avaient un score d'imputabilité intrinsèque I1. Et un score bibliographique était de B4.

Dans notre étude, nous avons observé des événements indésirables dermatologiques, notamment le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, chez 4,7% des patients. Un effet mentionné dans la monographie du produit, , un cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été évalué avec un score d'imputabilité intrinsèque I5, suggérant une forte association avec le Bevacizumab. Le score bibliographique était de B4, confirmant ainsi son statut d'effet indésirable documenté du Bevacizumab dans la littérature.

Nous avons détecté des événements indésirables dont la nature, l'évolution, et la gravité ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit tels que l'insomnie, vertiges, hypercalcémie, l'insomnie avec une survenue chez 28 % des patients

avec un score d'imputabilité intrinsèque I1, un effet peu documenté, avec un score bibliographique de B2.

Parmi les méthodes d'imputabilités les plus utilisées dans le monde, la méthode française dite méthode Bégaud, l'algorithme de Naranjo et le système OMS-UMC sont les plus connues, chacune de ces méthodes présente des avantages et des limites distinctes.

Dans le cadre de l'évaluation du lien de causalité entre le Bevacizumab et les différents événements indésirables enregistrés au cours de cette étude nous avons utilisé la méthode française (10) , elle nous a permis de calculer un score d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, En effet la méthode bégaud offre une analyse détaillée en intégrant des critères chronologiques, sémiologiques, ainsi que les données de littérature disponibles sur l'événement indésirable étudié, ce qui permet une évaluation approfondie des cas complexes, cependant cette méthode est plus complexe et nécessite beaucoup de temps à appliquer, aussi, parmi ses limites le degré d'interprétation subjective dans l'évaluation des critères, ce qui peut engendrer des variations inter-évaluateurs (33).

D'autres méthodes d'évaluation du lien de causalité événement indésirable/Médicament, Telle que L'algorithme de Naranjo, reconnu pour sa simplicité et sa rapidité, utilise un questionnaire standardisé pour attribuer des points et déterminer la probabilité de causalité, mais il peut manquer de précision dans les situations cliniques complexes (34). Le système OMS-UMC, utilisé internationalement, est apprécié pour sa standardisation et sa capacité à faciliter les comparaisons globales en pharmacovigilance, Ce système ne prend pas en compte le critère bibliographique et il peut être perçu comme subjectif en raison de l'interprétation des critères par les évaluateurs (35).

L’utilisation de cette méthode nous a démontré l’importance et la nécessité d’une meilleure compréhension des différents mécanismes par lesquels les événements indésirables peuvent être déclenché pour une meilleure détermination des liens de causalité entre un événement indésirable et un médicament, Cette méthode met aussi en lumière l’importance de la recherche bibliographique et l’actualisation des connaissances lié à l'utilisation des médicaments, et l’importance d’une déclaration d’évènement indésirable précise et bien renseignée vue que toutes les informations rapportées sur les évènements indésirables peuvent modifier de façon significative les scores d’imputabilité calculés.

En effet, lors du calcul des scores d’imputabilités intrinsèques et extrinsèques nous avons noté des discordances entre les deux scores, pour des scores bibliographiques élevés nous avons souvent trouvé des scores d’imputabilité intrinsèque faibles. Nous avons enregistré un score bibliographique de B4 pour 89% des événements indésirables, alors que nous n’avons enregistré que 19% d’événements indésirables avec un score d’imputabilité intrinsèque ≥ I3. Ceci est souvent lié au manque d’informations concernant certains critères sémiologiques et chronologiques, dans certains cas l'intermittence de l’apparition des événements indésirables tels que les céphalées et les vomissements laisse suggérer l'hypothèse qu’ils peuvent être liés à des composantes psychologiques puisque les patients ont été traité initialement par chimiothérapie.

Notre étude présente certaines limites. Elle a été réalisée exclusivement sur des patientes de sexe féminin, ce qui empêche de généraliser les résultats à l'ensemble de la population, ce point peut limiter nos conclusions. Aussi la durée de l’étude qui est de 3 mois seulement, ce qui limite la représentativité des résultats obtenus. Une autre limite qui est la courte durée de suivi des patientes (trois mois), une période insuffisante pour observer tous les EIM possibles. Enfin, le manque d’informations telles que les médicaments concomitants et les stades de cancer qui étaient souvent absents des dossiers des patientes, données pourtant essentielles qui peuvent aider à l’évaluation précise des EIM et à établir des liens causaux robustes entre les médicaments et les événements indésirables observés.

Cependant, notre étude présente également des points de force. D’abord nous avons pu établir une fiche de notification des EIM adaptée à l'usage en oncologie qui permet de recueillir les informations nécessaires au calcul de l’imputabilité. De plus, notre étude a pu apporter de manière significative un nombre considérable de déclarations d’EIM au Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM), avec 146 EIM notifiés. En outre, notre étude se distingue par le fait qu'elle s’est porté sur une population sous traitement de Bevacizumab en monothérapie contrairement à la plupart des études antérieures, ceci permettra de bien cerner les évènements indésirables liés au Bevacizumab sans interférence avec les autres médicaments, les résultats de notre étude vont fournir aux médecins traitants des données sur la population étudiée concernant les effets indésirables. Ceci permettra une meilleure prévention et prise en charge des EIM.

Notre étude a également permis de sensibiliser à la fois les médecins et les patients sur l'importance des déclarations d’EIM et son caractère obligatoire pour les professionnels de santé quel que soit l’évènement (connu ou pas, grave ou pas).

Nous soulignons ici l’importance de l’intégration des pharmaciens au sein des structures hospitalières précisément dans les services cliniques, non seulement pour les contributions cliniques qu’ils vont apporter mais aussi pour une meilleure surveillance et détection des EIM (36). Ce qui pourrait contribuer à l’amélioration du système de pharmacovigilance en Algérie.

Pour cela nous suggérons d'établir un plan où les internes en pharmacie seront impliqués dans la collecte et la détection des EIM lors de leurs internats dans les services cliniques, ce qui sera à la fois bénéfique pour les internes en élargissant leurs champs de connaissances et de pratiques, et aussi bénéfique d'une façon considérable au système de la pharmacovigilance en Algérie. Ce plan nécessitera certes, une étroite collaboration entre les différents départements de pharmacie et le centre national de pharmacovigilance.

Il serait intéressant aussi de suivre les patients sur le long terme, et depuis la première cure, afin d'évaluer les effets indésirables d'apparition retardée, mais aussi les délais de survenue des effets indésirables. Comparer les EIM du Bevacizumab avec ceux d'autres thérapies ciblées pourraient également permettre d'établir des profils de sécurité plus précis. La recherche des biomarqueurs prédictifs des EIM offrirait la possibilité de personnaliser les traitements et de réduire les risques pour certains patients. En outre, comprendre comment les comorbidités influencent la pharmacovigilance du Bevacizumab pourrait aider à ajuster les recommandations de traitement.

Conclusion :

Nous avons constaté à travers notre étude que l'anti-VEGF Bevacizumab est généralement bien toléré, avec un profil d'effets indésirables peu grave qui provoque rarement la mise en jeu du pronostic vital ou bien une hospitalisation, cependant son utilisation clinique doit néanmoins être évaluée en fonction des évènements indésirables spécifiques rencontrés chez les patients avec une surveillance rigoureuse pour certains évènements indésirables tels que les hypertensions, complications gastro-intestinales et les évènements indésirables thromboemboliques qui peuvent être provoqués par le Bevacizumab surtout chez des patients présentant des comorbidités.

Nous avons pu identifier certaines lacunes concernant les déclarations et la gestion des évènements indésirables, tels que le manque de sensibilisation des patients par rapport à la nécessité de communication des évènements indésirables à leurs médecins traitants d'une part, et d'autre part au manque de traçabilité des EIM rencontrés chez les patients dans leurs dossiers médicaux, ce qui démontre qu'un large nombre d'évènements indésirables passe inaperçus dans les services cliniques, ce qui pourra causer un sérieux obstacles dans la détection des EIM graves.

Vu les statistiques de déclaration fournies par le CNPM en Algérie. Nous avons démontré à travers notre étude qui représente un apport significatif et ce malgré la taille de la population étudiée, que la sous-déclaration est un problème qui peut mettre en danger la sécurité des patients en ne permettant pas une évaluation complète des risques liée au traitements utilisés en oncologie, et dont la résolution doit être une priorité pour une meilleure pharmacovigilance en Algérie.

Nous avons constaté aussi la nécessité d'une meilleure sensibilisation des patients et des praticiens de santé à l'importance des déclarations de tous les EIM peu importe leurs degrés de gravité, et le renforcement des mécanismes de déclaration sont nécessaires pour assurer une prise en charge sécurisée et efficace des patients traités avec le Bevacizumab et d'autres thérapies ciblées et afin de promouvoir une culture de vigilance active.

Références:

1. Who. What is pharmacovigilance? [en ligne]. [consulté le 23/06/2024].<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance.

2. Weltgesundheitsorganisation, Collaborating Centre for International Drug Monitoring, éditeurs. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002. 48 p.

3. Gendron PM. MOTIVATIONS ET RETICENCES DES MEDECINS GENERALISTES A PARTICIPER A UN TRAVAIL DE PHARMACOVIGILANCE.

4. Kaâda DE. Correspondant au 29 juillet 2018.

5. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. Drug Saf. 2006;

6. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 1 mai 2004;3(5):391-400.

7. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-Related Mortality With Bevacizumab in Cancer Patients. 2011;

8. Sandler A, Schiller JH, Johnson DH. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006;

9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;

10. 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. Therapies. nov 2011;66(6):517-25.

11. Horowitz JR, Rivard A, Van Der Zee R, Hariawala M, Sheriff DD, Esakof DD, et al. Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor Produces Nitric Oxide–Dependent Hypotension: Evidence for a Maintenance Role in Quiescent Adult Endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. nov 1997;17(11):2793-800.

12. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 1 mars 1998;274(3):H1054-8.

13. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric Oxide in Hypertension. J Clin Hypertens. déc 2006;8(s12):17-29.

14. Edwards IR. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. juin 2012;73(6):979-82.

15. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol. déc 2005;60(6):653-8.

16. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. Drug Saf. 2009;32(1):19-31.

17. Kümler I, Christiansen OG, Nielsen DL. A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer. Cancer Treat Rev. sept 2014;40(8):960-73.

18. Gouy S, Ferron G, Glehen O, Bayar A, Marchal F, Pomel C, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. Gynecol Oncol. août 2016;142(2):237-42.

19. Lee SP, Hsu HC, Tai YJ, Chen YL, Chiang YC, Chen CA, et al. Bevacizumab Dose Affects the Severity of Adverse Events in Gynecologic Malignancies. Front Pharmacol. 26 avr 2019;10:426.

20. Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care. juin 2013;7(2):162-7.

21. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol. sept 2014;15(10):e447-60.

22. Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol. 2012;

23. Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, Wang C, Chilakapati S, Gomez EC, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 janv 2021;7(1):78.

24. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. J Clin Oncol. 1 oct 2009;27(28):4733-40.

25. Verschraegen CF. Phase II study of bevacizumab with liposomal doxorubicin for patients with platinum- and taxane-resistant ovarian cancer. Ann Oncol. 2012;23(12).

26. Vauléon E, Behal H, Lebellec L, Desbarbieux R, Baldacci S, Simon N, et al. Does bevacizumab increase joint pain in patients with cancer? Results of the prospective observational BEVARTHRALGIA study. Cancer Chemother Pharmacol. avr 2021;87(4):533-41.

27. Ventriglia J, Paciolla I, Pisano C, Tambaro R, Cecere SC, Di Napoli M, et al. Arthralgia in patients with ovarian cancer treated with bevacizumab and chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. janv 2021;31(1):110-3.

28. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 29 déc 2011;365(26):2484-96.

29. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. J Clin Oncol. 10 juin 2012;30(17):2039-45.

30. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 1 mai 2014;32(13):1302-8.

31. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive

ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. juin 2017;18(6):779-91.

32. Burger RA, Fleming GF, Mannel RS, Greer BE, Liang SX. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;

33. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. Therapies. avr 2016;71(2):179-86.

34. Seger D, Barker K, McNaughton C. Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction probability scale in toxicology. Clin Toxicol. juill 2013;51(6):461-6.

35. Lepelley M. Méthode(s) d'imputabilité d'un effet Indésirable à un médicament.

36. 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.

ANNEXES :

ANNEXE 1 Fiche de notification des évènements indésirables

La fiche de notification des évènements indésirables du Bevacizumab :

Partie I : Informations Générales

A/ Patient

Nom : Prénom :

-Numéro d'admission :

-Sexe : Homme ☐ Femme ☐

-Age :

-Poids : Taille : S/C :

Habitudes Toxiques :

Tabac : ☐ Alcool : ☐ Psychotropes : ☐ Aucune : ☐ Autres :

Comorbidités :

HTA : ☐ Diabète : ☐ Autres : ☐ , Précisez :

B/ Maladie Cancéreuse

Antécédents de réaction lors de la précédente cure : Oui ☐ Non ☐

Si oui, Précisez :

Date de survenue :

Cancer Actuel :

-Type de Cancer : Colo-Rectale ☐ Poumon ☐ Sein ☐ Ovaire ☐ Autres : ☐

-Stade du Cancer : Stade 1 à 2 ☐ Stade 3 ☐ Stade 4 ☐ Loco-régional ☐

Métastasique ☐ Si Métastasique : Précisez Localisation :

-Circonstances de découverte : Fortuitement ☐ Manifestations Cliniques ☐

-Date de découverte : / /

-Traitements antérieurs : Chirurgie ☐ Chimiothérapie ☐ Radiothérapie ☐ Autres ☐

- Rechute : Oui ☐ Non ☐

Partie II : **Médicamentation du patient** **N° De la cure :**

A/ Médicamentation anti-cancéreuse :

Protocole de traitement :

Inter-cure :

Nombre de cures :

Date de la cure :

-DCI/Nom commercial -Forme/dosage	-Voie d'administration -Posologie	Date D'administration	Numéro de Lot	Date d'expiration

B/ Médicamentations Associées :

-DCI -Nom Commercial	-Date de Début/fin du traitement	-Voie d'administration -Posologie	Indication

<u>Partie III</u> : Evénement Indésirables **N° de la cure :**

N° de l'événement :

- Description de l'effet :

Evénement Indésirable	Gravité	Evolution
. Date de Survenue : . Durée de l'événement : . Disparition de l'événement indésirable : Oui, Après traitement : ☐ Oui, Sans traitement : ☐ Non : ☐ . Arrêt ou modification de la posologie du médicament : Oui ☐ Non ☐ . Disparition de l'événement après arrêt ou modification de posologie : Oui ☐ Non ☐ . Notion de réintroduction du médicament : Oui ☐ Non ☐ . Réapparition de l'événement indésirable après réintroduction du médicament : Oui ☐ Non ☐	☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès Date : ☐ Anomalie ou malformation génitale ☐ Autre situation médicale grave ☐ Evénement indésirable non grave	. Guérison : ☐ ☐ Sans séquelles ☐ Avec séquelles ☐ En cours . Sujet Non encore rétabli ☐ . Décès : ☐ ☐ Dû à l'événement indésirable ☐ Auquel l'événement Indésirable a pu Contribuer. ☐ Sans rapport avec l'événement indésirable. . Inconnue : ☐

- **Autre conduite tenue par le médecin :**

-Imputabilité :

Score D'informativité (NI)	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité Extrinsèque (B)

ANNEXE 2 Tableau de Calcul du score chronologique

Administration du médicament	**Délai d'apparition de l'effet**						
	Suggestif			*Compatible (ni suggestif, ni incompatible)*			*Incompatible*
Évolution de l'effet	**Ré-administration du médicament**						
	R(+)	**R(0)**	**R(-)**	**R(+)**	**R(0)**	**R(-)**	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	**C3**	**C3**	**C1**	**C3**	**C2**	**C1**	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	**C3**	**C2**	**C1**	**C3**	**C1**	**C1**	**C0**
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	

ANNEXE 3 Tableau de calcul du score sémiologque

Sémiologie clinique ou paraclinique	**Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament**	**Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament**	**Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé**

* **Évocatrice en raison :** Des propriétés pharmacologiques du médicament,
De signes évocateurs d'un syndrome de sevrage,
de la localisation des effets observés.

Autre(s) cause(s) effet non médicamenteuse´ (S)	**Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique**								
	L(+)	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**
. Absente après bilan approprié	**S3**	**S3**	**S2**	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**
. Non recherchée (ou bilan incomplet)	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**	**S3**	**S1**	**S1**
. Présente	**S2**	**S2**	**S1**	**S2**	**S1**	**S1**	**S1**	**S1**	**S0**

ANNEXE 4 Tableau de calcul d'imputabilité intrinsèque

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	**I 0**
C1S1	**I 1**
C1S2	**I 2**
C2S1	**I 2**
C2S2	**I 3**
C1S3	**I 4**
C3S1	**I 4**
C2S3	**I 5**
C3S2	**I 5**
C3S3	**I 6**

ANNEXE 5 Fiche de notification EIM de la patiente H.D

Evénement Indésirable	Gravité	Evolution
. Date de Survenue : 02/03/2024 . Durée de l'événement : 1 jour . Traitement de l'événement indésirable Oui ☒ Non ☐ . Disparition de l'événement indésirable après traitement : Oui ☒ Non ☐ . Arrêt ou modification de la posologie du médicament : Oui ☐ Non ☒ . Notion de réintroduction du médicament : Oui ☒ Non ☐ . Réapparition de l'événement indésirable après réintroduction du médicament : Oui ☒ Non ☐	☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès Date : ☐ Anomalie ou malformation génitale ☐ Autre situation médicale grave ☒ Evénement indésirable non grave	. Guérison : ☒ ☒ Sans séquelles ☐ Avec séquelles ☐ En cours . Sujet Non encore rétabli ☐ . Décès : ☐ ☐ Dû à l'événement indésirable ☐ Au quel l'effet indésirable a pu contribuer. ☐ Sans rapport avec l'événement indésirable. . Inconnue : ☐