

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERY
de Tizi-Ouzou
Faculté de médecine
Département de pharmacie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة مولود معمري
تيزي وزو
كلية الطب
قسم الصيدلة

Projet de fin d'études

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

Le : 21/07/2025

Sous le thème

Pharmacovigilance des traitements anticancéreux

Réalisé par : SBAIHI ANIS TOUAT FARAH MEHADDI
DALILA

Encadré par : Dr MIMOUN NACERA

Membres du jury :

Pr H.AMMOUR Présidente de jury

Dr S.BENAMEUR Examinatrice

Dr S. BOUCHAKOUR Examinatrice

Année universitaire : 2024 /2025

Résumé

La pharmacovigilance vise à détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments, renforcée après le drame de la thalidomide. Elle est cruciale en oncologie, où les effets secondaires sont fréquents mais souvent sous-déclarés. L'immunothérapie, plus ciblée que la chimiothérapie, peut entraîner des effets indésirables immunitaires nécessitant une surveillance rigoureuse. Depuis 2024, le CLCC-DBK utilise ces traitements avec une démarche de pharmacovigilance active.

Cette étude s'inscrit dans une démarche de pharmacovigilance visant à analyser les effets indésirables liés aux traitements anticancéreux, en mettant l'accent sur le profil de tolérance de l'immunothérapie par pembrolizumab et nivolumab, récemment introduits dans la prise en charge des cancers solides dans notre établissement.

Une étude descriptive prospective et rétrospective a été menée du 19 novembre 2024 à 17 juin 2025 au CLCC de Draâ Ben Khedda. Les données ont été recueillies à partir des fiches de pharmacovigilance, des entretiens avec les patients, des dossiers médicaux et des protocoles de traitement. Les événements indésirables (EI) ont été analysés selon leur fréquence, leur gravité, les médicaments impliqués, le sexe, le type tumoral, et le mode d'administration de l'immunothérapie.

L'étude a inclus 75 patients repartis en deux groupes : 45 patients ayant présenté des événements indésirables (EI), correspondant à 48 notifications de pharmacovigilance, et 43 patients ayant une immunothérapie (31 pembrolizumab avec 60 entretiens cliniques) et (12 patients sous nivolumab avec 31 entretiens cliniques). Les EI cutanés notamment rougeur 41,7% étaient les plus fréquemment rapportés. Le profil de l'immunothérapie différait de celui de la chimiothérapie, avec comme effet le plus fréquent la fatigue 80% et la douleur articulaire pour pembrolizumab et nivolumab, les manifestations cutanées étaient les plus fréquentes avec pembrolizumab (50%).

Les résultats confirment la nécessité d'un renforcement de la pharmacovigilance en oncologie, notamment avec l'émergence des immunothérapies. Une sensibilisation accrue du personnel soignant est primordiale pour optimiser la détection, la déclaration et la prise en charge des effets indésirables :

Mots clés : Pharmacovigilance – Evènements indésirables – Pembrolizumab – Nivolumab

Abstract:

Pharmacovigilance aims to detect and prevent adverse drug reactions (ADRs), a mission that was significantly reinforced after the thalidomide tragedy. It is particularly crucial in oncology, where adverse effects are frequent yet often underreported. Immunotherapy, although more targeted than chemotherapy, may induce immune-related adverse events (irAEs) requiring close monitoring. Since 2024, the CLCC of Draâ Ben Khedda has integrated these therapies with an active pharmacovigilance approach.

This study is part of a pharmacovigilance initiative aiming to analyze adverse events associated with anticancer treatments, with a particular focus on the safety profile of immunotherapies using pembrolizumab and nivolumab, recently introduced in the management of solid tumors in our center.

A descriptive, prospective and retrospective study was conducted from November 19, 2024 to June 17, 2025 at the CLCC of Draâ Ben Khedda. Data were collected from pharmacovigilance reports, patient interviews, medical records, and treatment protocols. Adverse events were analyzed based on their frequency, severity, suspected drug, patient sex, tumor type, and route of immunotherapy administration.

The study included 75 patients divided into two groups: 45 patients who experienced adverse events, resulting in 48 pharmacovigilance notifications, and 43 patients treated with immunotherapy (31 with pembrolizumab, generating 60 clinical interviews, and 12 with nivolumab, generating 31 interviews). Cutaneous reactions — especially redness (41.7%) — were the most frequently reported events. The immunotherapy safety profile differed from that of chemotherapy. Fatigue (80%) and joint pain were the most commonly reported events with both pembrolizumab and nivolumab. Cutaneous manifestations were more frequent with pembrolizumab (50%).

These findings highlight the need to strengthen pharmacovigilance practices in oncology, especially with the increasing use of immunotherapies. Enhanced awareness and training of healthcare professionals are essential to improve the detection, reporting, and management of adverse drug reactions.

Keywords: Pharmacovigilance – Adverse events – Pembrolizumab – Nivolumab

Introduction

La pharmacovigilance (PV) est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), comme étant « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables (EI) ou de tout autre problème lié au médicament »(1). Elle joue un rôle important dans la surveillance des médicaments, des risques liés à leur utilisation après commercialisation et pour l'évaluation permanente de leur rapport bénéfice /risque. Elle propose des mesures permettant de diminuer ces risques, de promouvoir l'usage rationnel du médicament et de garantir la sécurité du patient. Elle évalue la tolérance des produits avant et après leur mise sur le marché(2). Un changement majeur de la pharmacovigilance européenne s'est produit en 1961 suite à la tragédie de la thalidomide, lorsqu'un obstétricien australien, William McBride, a signalé une augmentation des malformations fœtales et l'apparition d'une malformation jusque-là rare, la phocomélie (littéralement « membres de phoque »), en association avec l'utilisation de l'hypnotique et antiémétique thalidomide pendant la grossesse (3). Cette tragédie a jeté une inquiétude dans le monde médical qui vivait dans une certaine innocence thérapeutique, bâtie sur le mythe selon lequel le médicament qui soigne ne peut pas nuire au malade(2).

La catastrophe a conduit à des réformes majeures, car la déclaration spontanée des effets indésirables des médicaments est devenue systématique, organisée et réglementée(3). On définit un effet indésirable médicamenteux (EIM) comme une réaction (clinique et/ou biologique) nocive et non voulue, secondaire à un médicament administré à posologie normale ou résultant d'un mésusage. On parle, plus volontiers, en particulier dans les résultats d'essais cliniques, « d'événement » plutôt que « d'effet » indésirable pour décrire les manifestations observées, sans qu'on ait encore préjugé d'un lien de causalité entre manifestation et médicament(4).

Mais comme tout système qui est basé sur les déclarations spontanées on retrouve des failles ou des limites. Une méta-analyse révèle que seulement 6 à 10 % des effets indésirables graves sont signalés aux systèmes de pharmacovigilance, avec des variations selon les pays et les spécialités médicale(5). Les principaux obstacles causant cette sous-notification sont : le manque de temps (32 % des cas), l'incertitude sur le lien médicament-EI (28 %) ainsi que la méconnaissance des procédures (25 %) (6).

Depuis le développement des premiers médicaments anticancéreux, les cliniciens avaient le défi de trouver une méthode appropriée pour administrer une dose efficace et non toxique. Les (EI)

aux anticancéreux sont sévères, fréquents et doses dépendantes. Cependant, les doses thérapeutiques efficaces sont très proches des doses toxiques, exposant ainsi le patient à un risque élevé d'échec thérapeutique (7). Les effets secondaires des traitements anticancéreux sont l'un des problèmes les plus importants auxquels sont confrontés les patients atteints de cancer pendant leur maladie. La pharmacovigilance est particulièrement importante en oncologie, en raison de la toxicité biologique intrinsèque des agents antinéoplasiques, de leurs fenêtres thérapeutiques étroites et des doses élevées et du calendrier rigide des schémas thérapeutiques(8).En oncologie, la sous-déclaration des effets indésirables reste fréquente, notamment parce que ceux-ci sont souvent perçus comme inévitables(9). La gravité des EIM en oncologie est augmentée par divers facteurs. Par exemple, les professionnels de santé peuvent attribuer à tort les effets secondaires des médicaments au cancer lui-même plutôt qu'à son traitement, ce qui entraîne une confusion quant aux impacts des médicaments. De plus, le traitement du cancer implique souvent de tolérer des niveaux d'effets secondaires en raison de la nature mortelle de la maladie et du traitement agressif nécessaire. Par conséquent, la priorité à l'efficacité a tendance à éclipser les préoccupations de sécurité, ce qui conduit à une diminution de la déclaration des EIM dans les contextes oncologiques. Cela souligne l'importance d'améliorer l'éducation et les systèmes pour garantir l'identification et la déclaration des événements indésirables, améliorant ainsi la sécurité et l'efficacité des traitements contre le cancer(10).

Ces dernières années, les traitements anticancéreux ont connu une évolution considérable(9).L'immunothérapie a transformé le traitement du cancer en exploitant le système immunitaire pour identifier et détruire les cellules cancéreuses. Contrairement aux méthodes conventionnelles telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, qui ciblent indistinctement les cellules saines et cancéreuses, l'immunothérapie offre une approche plus ciblée et souvent plus efficace(11) , Le blocage des points de contrôle immunitaires supprime les signaux inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T, ce qui permet aux lymphocytes T réactifs aux tumeurs de contourner les mécanismes de régulation et de déclencher une réponse anti tumorale efficace(12). Deux des approches d'inhibition des points de contrôle les plus prometteuses qui ont été largement utilisées au cours de la dernière décennie sont le blocage des molécules PD-1/PD-L1 et CTLA-4. Lors de la liaison de PD-1 à son ligand PD-L1, il transmet un signal inhibiteur qui entraîne l'inhibition des lymphocytes T et finalement leur épuisement. Alors que CTLA-4 régule l'activité des lymphocytes T lors de la phase d'amorçage, PD-1 agit principalement aux stades ultérieurs de la croissance tumorale. Une réponse efficace des lymphocytes T anti tumoraux à l'inhibition de PD-1 a été démontrée dans de nombreux modèles

de cancer du côlon, de mélanome et d'adénocarcinome canalaire pancréatique. Cela a stimulé de nombreux essais cliniques qui ont finalement conduit à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) qui est l'agence du gouvernement américain chargée de protéger la santé publique, du pembrolizumab, du nivolumab, puis du cémipimab, tous comme inhibiteurs de PD-1(13).

Bien qu'ils soient considérés comme l'une des formes d'immunothérapie les plus efficaces, les Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPC) ont été associés à des événements indésirables d'origine immunitaire , immune related adverse events (IRAE). Les IRAE peuvent varier en fonction de multiples facteurs, tels que le type d'IPC utilisé, le site tumoral et la sensibilité du patient(13).

Bien que le profil de tolérance de l'immunothérapie soit globalement meilleur que celui de la chimiothérapie conventionnelle et des thérapies ciblées, elle présente des effets indésirables en lien direct avec son mode d'action(14). Les effets comprennent les manifestations systémique, dermatologique, gastro-intestinale et endocrinienne(13)qui peuvent avoir un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients mais aussi sur les planifications des traitements (14) il est intéressant de mentionner que certains effets indésirables et leur gravité sont associée à une meilleure efficacité (15).Par conséquent, il est important de surveiller ces effets et de bien savoir les gérer.

L'immunothérapie a été introduite au Centre de lutte contre le cancer de Draâ Ben Khedda (CLCC-DBK) pour la première fois en 2024.

L'objectif principale de cette étude est de déclarer les événements indésirables.

1. MATERIEL ET METHODE

La démarche de pharmacovigilance en oncologie s'est déroulée en plusieurs parties :

Tout d'abord, il y a la collecte des données sur les événements indésirables des médicaments utilisés en oncologie : dès qu'un événement indésirable est constaté par l'infirmier ; il nous informe et informe le médecin traitant. La documentation des événements indésirables est ainsi enclenchée et le signal est transmis au CNPM (Centre National De Pharmacovigilance et de Matériovigilance). Ces données ont permis de constituer la base de données pharmacovigilance.

Puis on s'est intéressé au profil de tolérance de l'immunothérapie (pembrolizumab et nivolumab) : de nouvelles thérapeutiques introduites en Algérie et arrivées au CLCC DBK au début de l'année 2024. Ces données ont permis de constituer les bases de données pembrolizumab et nivolumab.

1.1 Matériel

Pour le recueil d'information nous avons utilisé

- Fiche de renseignement pembrolizumab remplie au cours de l'entretien avec les patients : annexe 1
- Fiche de renseignement nivolumab remplie au cours de l'entretien avec les patients : annexe 2
- Fiche jaune de pharmacovigilance : annexe 3

Pour l'analyse des données recueillies nous avons utilisé

- Logiciel SPSS 26.0
- MICROSOFT EXCEL 2016
- Critères de gravité CTCAE version 4.0

1.2 Méthode

Nous avons effectué une étude descriptive à recueil prospectif et rétrospectif ; s'étalant sur la période allant du 19 novembre 2024 au 17 juin 2025. Elle a été réalisée au niveau du service d'oncologie en collaboration avec le service de la pharmacie centrale du CLCC DBK de Tizi-Ouzou.

1.2.1 Sélection des patients

Les patients ont été sélectionnés parmi les malades suivis pour un néoplasie au niveau du service d'oncologie médicale du CLCC DBK présentant un ou plusieurs effets indésirables suspectés être liés au traitement antinéoplasique ou recevant une immunothérapie à base de pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie.

1.2.2 Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient des cancéreux, toutes localisations confondues, hommes et femmes, adultes, bénéficiant d'un traitement antinéoplasique (prémédication, chimiothérapie ou thérapie ciblée) et présentant un événement indésirable et ceux recevant une immunothérapie à base de pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie présentant des effets indésirables.

Au début de l'étude, les déclarations n'ont porté que sur les événements indésirables relativement graves et immédiats, puis après sensibilisation de l'équipe soignante, nous ont également été rapportés les événements indésirables biologiques (modifications des paramètres biologiques de suivi) et cliniques différés.

1.2.3. Critères de non inclusion

Les patients manquants de données pour la déclaration des évènements indésirables, traités par une immunothérapie pour une autre indication que les cancers solides n'ont pas été inclus dans l'étude.

1.2.3 Recueil des données cliniques, biologiques et pharmaceutiques

Le recueil des données cliniques, biologiques et pharmaceutiques s'est effectué en assistant au niveau de la pharmacie à la dispensation des protocoles de chimiothérapie, en salle de soin au chevet du malade pour lequel le praticien de santé nous rapporte un événement indésirable ou recevant une immunothérapie et par étude des dossiers des malades au niveau du service d'oncologie

Tout au long de l'étude nous avons assisté deux fois par semaine à la dispensation des protocoles de chimiothérapie au niveau de la pharmacie du service, réalisé des interrogatoires qui nous ont permis de collecter les informations suivantes :

Pour les évènements indésirables : la description de la réaction, sa gravité, son délai d'apparition sa prise en charge thérapeutique et son évolution dans le temps. Les données démographiques, l'histoire de la maladie, les antécédents de ces patients ont été tirés à partir de leurs dossiers.

Les données des patients recevant une immunothérapie (âge, sexe, taille et poids, numéro de la cure, autre médicaments, description des effets indésirables) ont été recueillies au cours des entretiens réalisés avec les malades recevant du pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie. Les paramètres biologiques (formule de numérotation sanguine, le taux de cortisolémie, taux de TSH et de FT4, taux de troponines) étaient issus de la revue des dossiers.

Les données pharmaceutiques (DCI (dénomination commune internationale), nom du laboratoire fabricant, numéro de lot, dosage et posologie) ont été recueillies au niveau de la pharmacie du service en collaboration avec la pharmacie centrale de l'établissement.

1.2.4 Déclaration des évènements indésirables

Tout évènement indésirable (clinique ou biologique) rapporté a été notifié et déclaré en ligne au CNPM après avoir rempli la fiche jaune de pharmacovigilance disponible sur le site web. Une version imprimée a toujours été remplie en parallèle pour garder la traçabilité et permettre de remplir les demandes de complément d'informations requises pour les études d'imputabilité au CNPM.

1.2.5 Méthodes d'évaluation des résultats

L'analyse statistique des résultats a été faite à l'aide du logiciel SPSS 26.0.

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type.

Les données qualitatives ont été résumées en nombre de patients et/ou fréquence en pourcentage.

Les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel 2016.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques générales de la population

L'étude a inclus un total de 75 patients repartis en deux groupes. Le premier groupe était constitué de 45 patients ayant présenté un ou plusieurs événements indésirables(EI), correspondant à 48 notifications déclarées au centre national de pharmacovigilance(CNPM).

Le deuxième groupe regroupait les patients traités par l'immunothérapie, subdivisé en deux sous-groupes selon la molécule administrée ; 31 patients ont reçu du pembrolizumab, correspondant à 60 entretiens cliniques et 12 patients ont reçu Nivolumab, avec un total de 31 entretiens cliniques.

2.2. La pharmacovigilance

Parmi notre population 45 patients ont présentés des effets indésirables pour un age moyen de 53 +/- 14 ans avec des extrémités allant du 21 a 79 ans . La majorité des patients ayant présenté des EI étaient âgés de plus de 50 ans (62,8%, n=27) avec une prédominance féminine (75,5% contre 24,4% d'hommes).

L'analyse des localisations a montré une nette prédominance du cancer du sein, représentant 64% des cas d'EI rapportés. En seconde position figurait les cancers colorectaux 8%. Les autres localisations tumorales étaient représentées de manière plus marginales 3% pour le sarcome osseux, cancer du rein, cancer du vagin et de l'utérus et uniquement 2% pour le cancer du poumon non à petites cellules, de l'ovaire et de l'œsophage. Figure 1

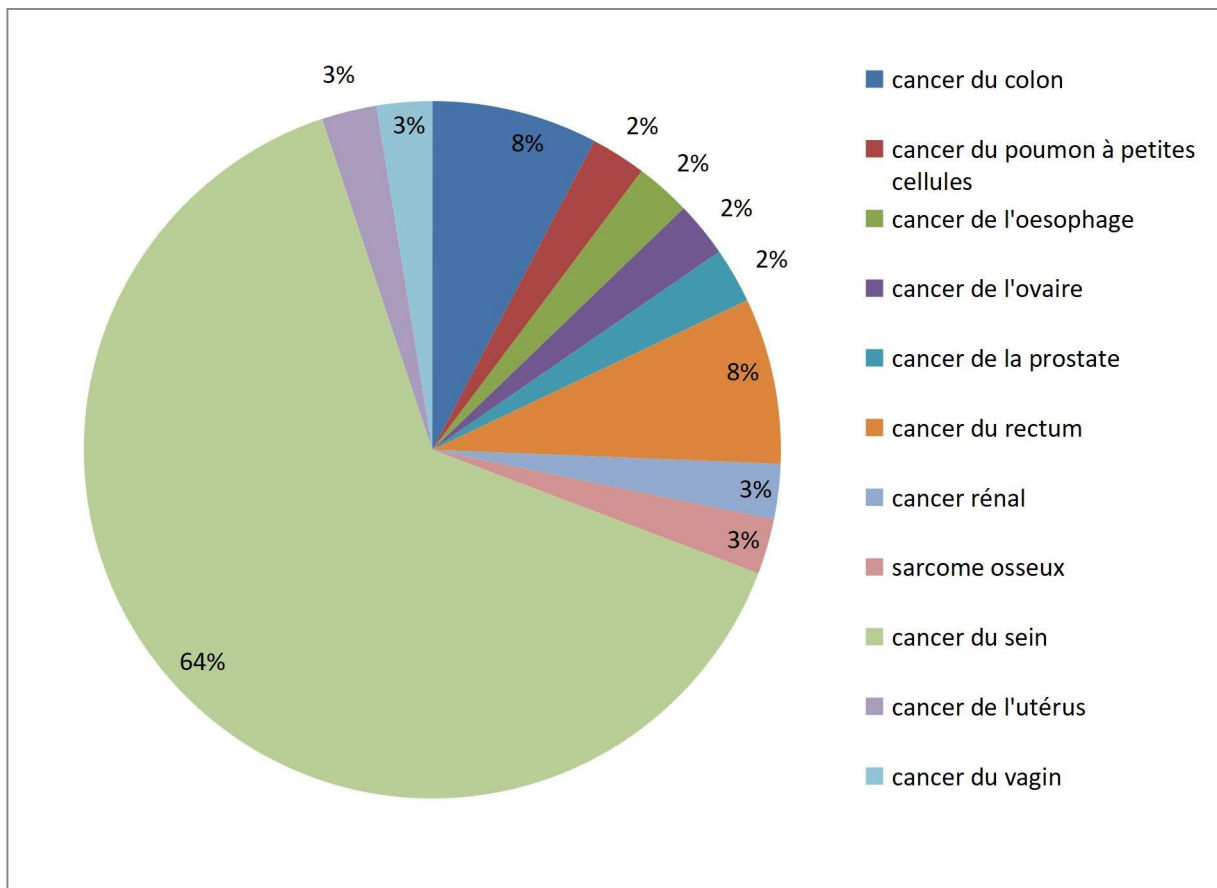


Figure 1 : Fréquence des EI en fonction de la localisation.

2.2.1 Types d’EI déclarés

L’analyse des effets indésirables a mis en évidence une prédominance des atteintes cutanées et respiratoires. Les rougeurs cutanées représentaient les effets les plus fréquents, rapportées dans 41,7% des cas, suivies des réactions cutanées généralisées (20, 8%). Les difficultés respiratoires et les dyspnées ont été observées chacune dans 39,6%. L’oppression thoracique et les douleurs lombaires ont été notifiées respectivement dans 16,7% et 6,3% des cas. Des effets moins fréquents tels que les démangeaisons (10,4%), œdèmes (6,3%), sécheresse cutanée, acné, douleurs thoraciques, douleurs abdominales, myosis, polypnée, toux ainsi que des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) ont également été rapportés. Annexe 4

L’analyse des EI selon le sexe a montré une prédominance féminine, tant en terme de fréquence que de diversité des effets rapportés. Les effets cutanés (45%), respiratoires (40%) et endocriniens, notamment l’hypothyroïdie (13,5%), étaient les plus fréquemment observés chez les patientes

Chez les patients hommes, les EI étaient variés, avec la survenue de sécheresse cutanée, tachycardie, polypnée, douleurs abdominales et hypertension artérielle. Certains symptômes généraux tels que les frissons (18,2%) et l’oppression thoracique (18,2%) semblaient également plus fréquents chez les hommes.

2.2.2 Les médicaments incriminés

L'analyse des molécules responsables des EI a mis en évidence une implication prédominante du pembrolizumab, qui était impliqué dans 35,4% des événements rapportés. Parmi les agents cytotoxiques, le docetaxel était le plus fréquemment impliqué (25%), suivi de l'association paclitaxel-carboplatine, responsable de 20,8% des notifications.

Les thérapies ciblées, notamment le cetuximab, ont été également impliquées, bien que dans une moindre mesure (6,3%des cas). Les autres agents impliqués comprenaient l'oxaliplatine, la doxorubicine et l'etoposide, chacun représentant 4,2% des effets rapportés. Tableau2

Tableau 2. Fréquence (%) des médicaments en DCI administrés en monothérapie ou en association

Molécules(DCI)	Nombre de cas (%)			
	Monothérapie	En association	Total	
Pembrolizumab	6(12, 5%)	Paclitaxel+carboplatine Doxorubicin +cyclophosphamide	10(20,8) 1 (2,1)	17(35,4)
Docetaxel	9(18, 8%)	Trastuzumab Carboplatine+5FU	2(4, 2) 1 (2, 1)	12(25)
Carboplatine	3(6, 3%)	Paclitaxel	1(2,1)	4(8, 3)
Cetuximab	2(4, 2%)	Oxaliplatine+5FU	1(2, 1%)	3(6, 3)
Oxaliplatine	2(4, 2%)			2(4, 2)
Doxorubicine	2(4, 2%)			2(4, 2)
Etoposide	2(4, 2%)			2(4, 2)
Ondansétron	1(2, 1%)	Méthylprednisolone	1(2, 1%)	2(4, 2)
Paclitaxel	1(2, 1%)			1(2, 1)
Fosaprépitant	1(2, 1%)			1(2, 1)

Les effets cutanés figuraient parmi les manifestations les plus fréquemment rapportées. Ces effets étaient particulièrement prédominants sous pembrolizumab, où la rougeur et les réactions cutanées généralisées représentaient respectivement 35,3% et 29,4%des cas. Des fréquences élevées ont également été observées avec certain agents cytotoxiques, notamment le paclitaxel, cetuximab, doxorubicine et l'etoposide, où les effets cutanés atteignaient 100% des patients exposés bien que sur des effectifs plus restreint.

Les atteintes respiratoires (dyspnée, difficulté respiratoire) étaient rapportées aussi bien sous chimiothérapie que sous immunothérapie. Elles étaient plus marquées avec le paclitaxel, la

carboplatine, l'oxaplatine et le docetaxel, ou les taux atteignaient 66,7% à 100%, tandis que sous pembrolizumab ces symptômes restaient présents mais à une fréquence moindre (11, 8%).

2.2.3. Gravite des EI

Sur l'ensemble des EI analysés, 75% ont été jugés graves, nécessitant une prise en charge médicale ou un changement du traitement, contre 25% considérés comme non grave c'est à dire ne compromettant pas directement la sécurité du patient. Cette classification repose sur les critères de gravite de l'organisation mondiale de la sante (OMS-Uppsala monitoring center).figure2

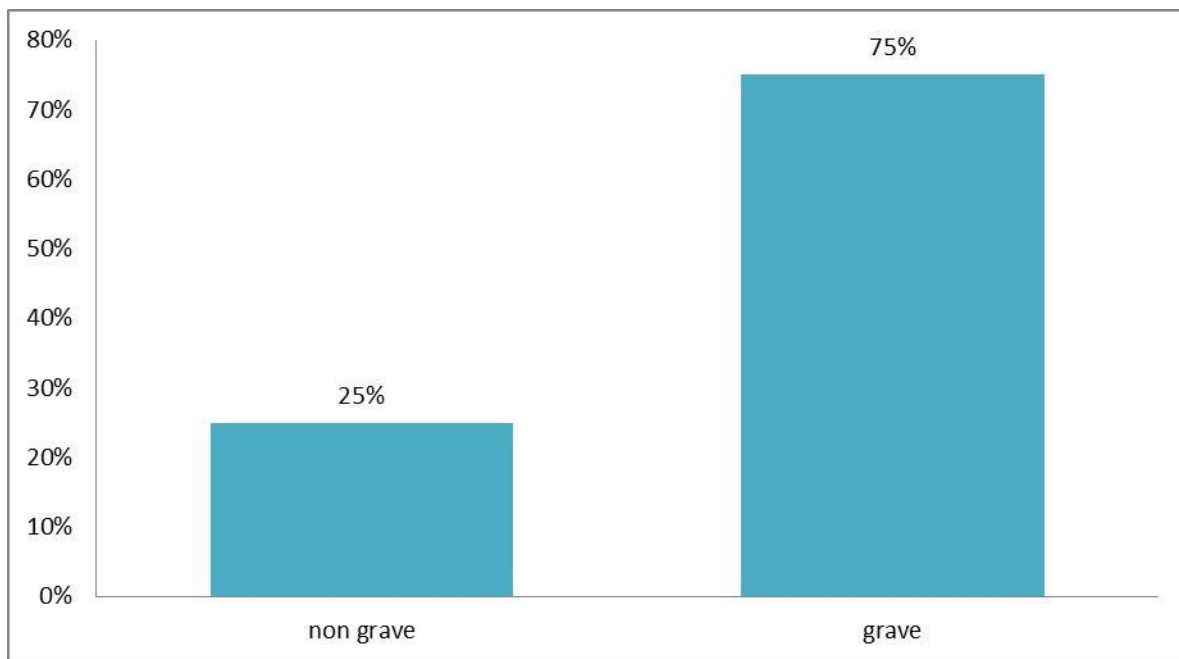


Figure 2 : répartitions des EI selon la gravité.

2.2.4 Délai d'apparition

L'analyse du délai d'apparition des EI a montré que la majorité des événements indésirables (73%, n=34) sont survenus immédiatement après l'administration du traitement anticancéreux (cytotoxique et pembrolizumab)

A l'inverse les effets indésirables survenus entre 2 et 11 jours après administration du pembrolizumab, et correspondaient principalement à des manifestations cutanées type réactions cutanées généralisée et rougeurs.

Par ailleurs, les réactions endocriniennes (notamment thyroïdiennes), ont été rapportées à des délais plus prolongés compris entre 17 et 21 jours. Ces effets, eux aussi exclusivement rapportés sous pembrolizumab. Figure 3

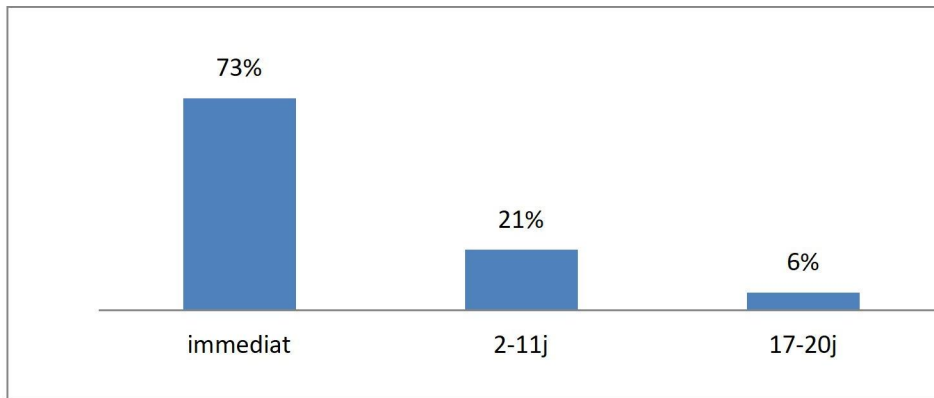


Figure 3 : répartition des délais d'apparitions des EI

2.2.5. Profil des effets indésirables selon le type tumoral

Les effets indésirables observés dans cette étude variaient en fonction de la localisation tumorale. Chez les patients atteints de cancer du sein, les manifestations cutanées étaient les plus fréquentes, en particulier la rougeur (40%), les réactions cutanées généralisée (40%) et la sécheresse cutanée (20%). Des atteintes respiratoires ont également été rapportées, notamment la dyspnée (16%) et la difficulté respiratoire (12%), ainsi que des douleurs lombaires (20%) et des troubles endocriniens tels que l'hypothyroïdie (20%).

Chez les patients présentant un cancer colorectal, les effets prédominants étaient d'ordre hématologique et respiratoire. L'anémie, la leucopénie, la difficulté respiratoire, ainsi que les rougeurs cutanées étaient chacune observées chez 33,3% des patients.

Les autres types tumoraux étaient moins représentés. Néanmoins, le sarcome osseux, les cancers du rectum et du vagin se caractérisaient par une fréquence élevée d'effets cutanés et respiratoire (jusqu'à 100% pour certains effets). Les patients atteints de carcinome pulmonaire à petites cellules, de cancers de l'utérus, de l'ovaire, de l'œsophage et de l'estomac ont également présentés divers effets, principalement respiratoires, cutanés ou endocriniens, bien que sur des effectifs plus réduits. Figure 4

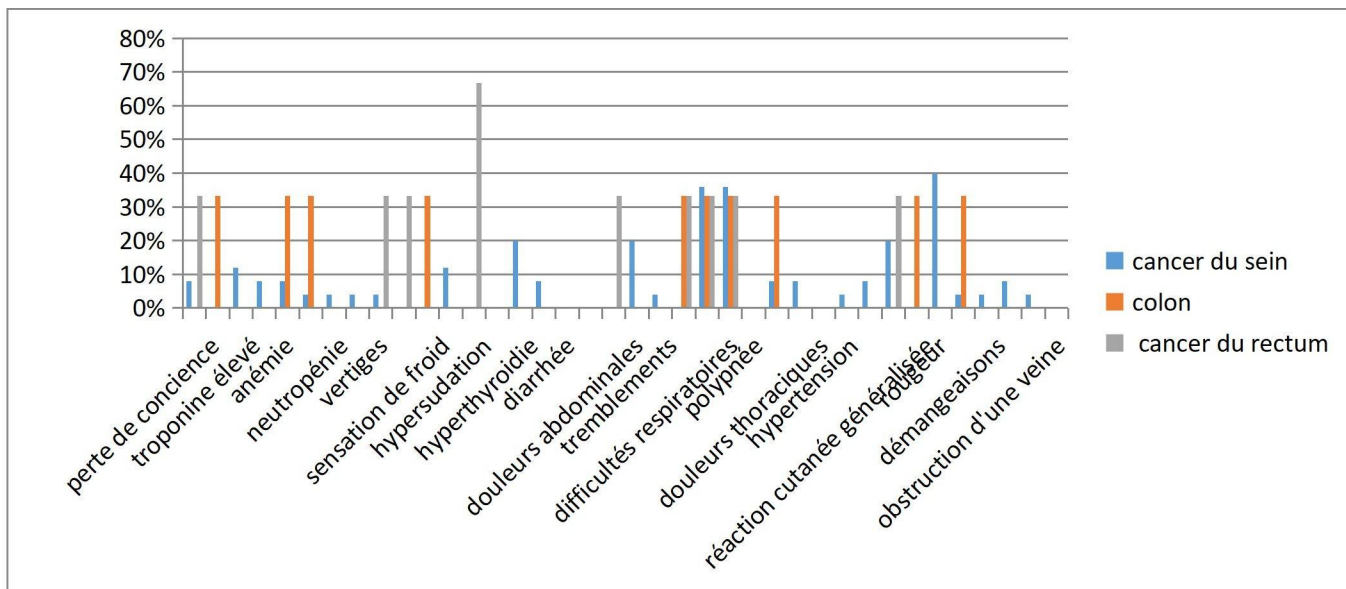


Figure 4. Fréquences (en %) des EI selon la tumeur (sein, colon, rectum)

2.2.6. Répartition des EI par laboratoire pharmaceutique producteur du médicament

Le laboratoire SAIDAL a été celui auquel étaient associées le plus grand nombre de notifications (67%), avec une prédominance d'effets cutanés, en particulier des rougeurs (39,3%) et des réactions cutanées généralisées (25%). Figure 5

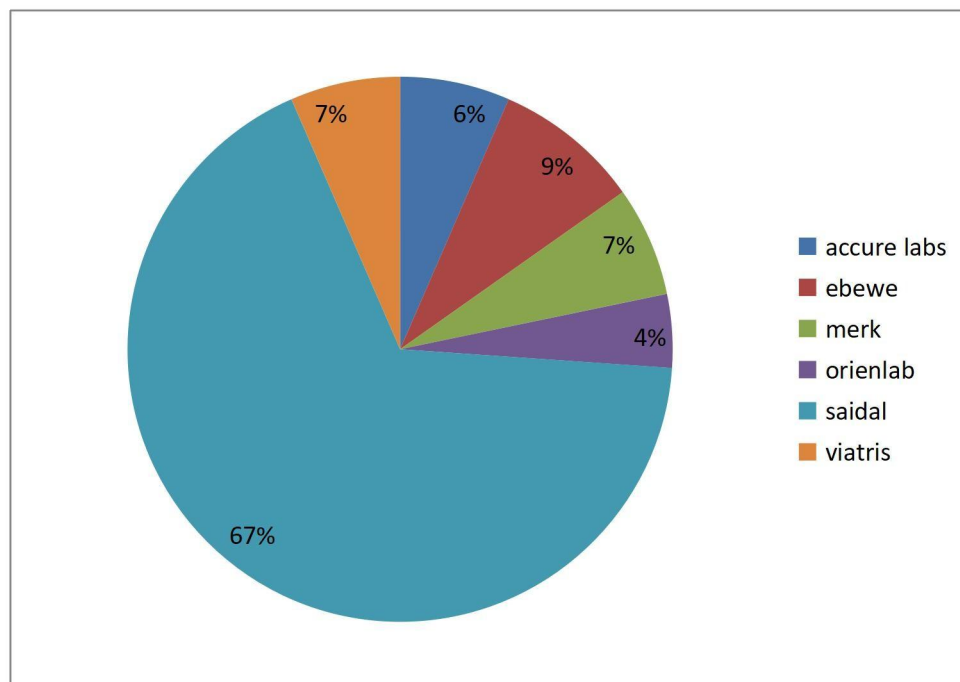


Figure 5. Fréquences (en%) des notifications pour chaque laboratoire pharmaceutique producteur

2.3 L'immunothérapie

2.3.1 Les données sociodémographiques

Un total de 43 patients a reçu de l'immunothérapie : pembrolizumab et nivolumab, 31 et 12 patients respectivement. La population étudiée était majoritairement féminine, représentant 74 % des cas, contre 26 % d'hommes, soit un sexe ratio homme/femme de 0,34.

L'âge moyen des patients était de $50,86 \pm 12,7$ ans, avec des extrêmes allant de 24 à 76 ans. La majorité des patients (79,1 %) étaient âgés de plus de 40 ans, tandis que 20,9 % étaient âgés de moins de 40 ans. Tableau 3 .

Tableau 3: Données démographiques pour les patients recevant de l'immunothérapie

Variables	nombre de cas (%)	
	Pembrolizumab	Nivolumab
Age :		
+40	34 (79,06%)	
-40	9 (20,9%)	
Sexe		
Homme	11 (25,58%)	
Femme	32 (74,41%)	

Concernant les indications thérapeutiques, le pembrolizumab a été principalement administré pour le traitement du cancer du sein triple négatif (80 %), suivi du cancer du poumon (10 %), du côlon (3,3 %), du larynx (1,7 %), de l'endomètre (1,7 %), du rein (1,7 %) et du mélanome (1,7 %). En ce qui concerne le nivolumab, les indications les plus fréquentes étaient le mélanome (74,2 %), le cancer gastrique (12,9 %), le cancer du larynx (9,7 %) et le cancer de la vessie (3,2 %). Figure 6

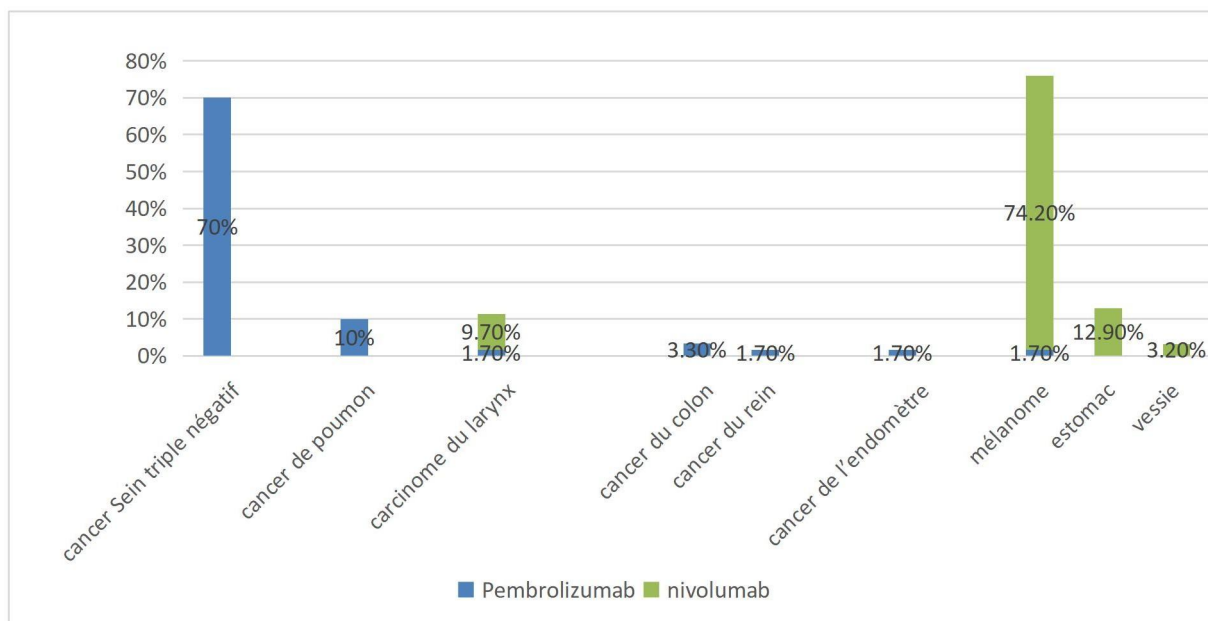


Figure 6. Fréquences des indications pour pembrolizumab et nivolumab

2.3.1. EI observés chez les patients traités par pembrolizumab

L'analyse des données chez les patients ayant reçu le pembrolizumab montre une prédominance de la fatigue, rapportée dans 80 % des cas. Les atteintes rhumatologiques étaient également fréquentes, avec des douleurs articulaires chez 58,3 % des patients et des douleurs musculaires chez 53,3 %.

Les manifestations dermatologiques, notamment les éruptions cutanées et les démangeaisons, ont concerné environ 50 % des patients. Le prurit a été observé dans 41,7 % des cas et la sécheresse cutanée dans 38,3 %.

Les effets gastro-intestinaux les plus fréquents étaient les nausées (48,3 %) et les vomissements (35 %), suivis par les douleurs abdominales (25 %), les diarrhées (20 %), la constipation (6,7 %) et les douleurs gastriques (5 %).

Parmi les effets endocriniens, l'hypothyroïdie a été rapportée dans 15 % des cas, l'hyperglycémie dans 13,3 %, l'hyperthyroïdie dans 6,7 % et les troubles de la cortisolémie dans 3,3 %.

Concernant les effets hématologiques, l'anémie était la plus fréquente (50 %), suivie de la leucopénie (15 %), de la thrombopénie (13,3 %) et de la neutropénie (6,7 %).

Les effets indésirables les moins fréquents étaient d'ordre pulmonaire, avec une toux rapportée dans 10 % des cas, un essoufflement dans 8,3 %, et des douleurs thoraciques dans 6,7 %. Les manifestations cardiovasculaires étaient présentes dans 6,7 % des cas. Annexe 5

2.3.2. Gravité des EI (pembrolizumab)

L'analyse de la gravité des effets indésirables(EI) associés à l'immunothérapie par pembrolizumab révèle une prédominance des manifestations de gravité modérée observées chez 63% des patients. Les EI de gravité sévère ont été rapportés dans 22% des cas, tandis que les effets de faible intensité (légers) ont concernés 15% des patients. Aucun effet indésirable grave ni mortel n'a été recensé au sein de la population étudiée.

La classification de la gravité des EI a été réalisée selon les critères du CTACAE (Common terminology criteria for adverse events). Figure 7

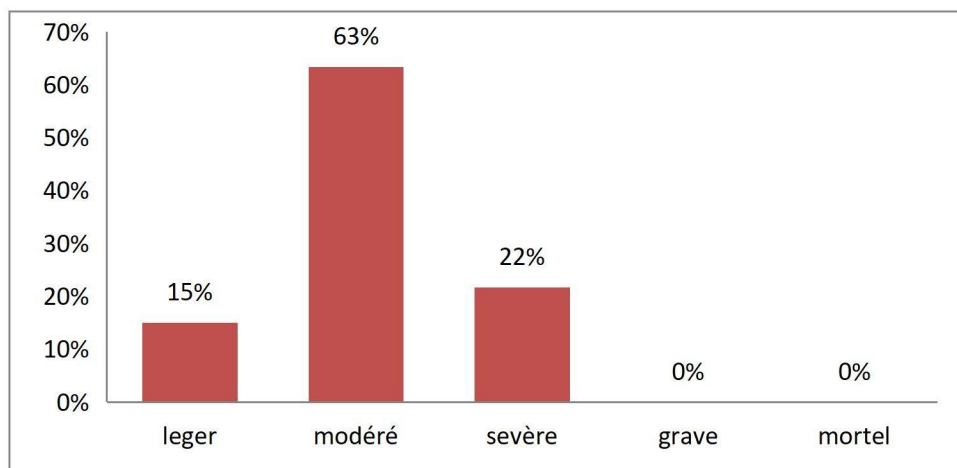


Figure 7. Répartition des EI selon leur gravité (pembrolizumab)

2.3.4. Classification des EI . Annexe 6

2.3.5 EI observés chez les patients traités par nivolumab

Chez les patients traités par nivolumab, les EI les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue (48,4 %), suivie des douleurs articulaires (32,3 %) et des douleurs musculo-squelettiques (29 %). La perte d'appétit et la constipation ont été observées chacune dans (22,6 %) des cas.

Les nausées et l'hypothyroïdie ont été signalées chez (19,4 %) des patients. D'autres effets, rapportés chacun à une fréquence de (12,9 %), comprenant la diarrhée, la toux, l'hypertension,

la sécheresse oculaire, les céphalées et les vertiges. La sécheresse buccale et la dyspnée ont été notées dans (9,7 %) des cas. Annexe 7

2.3.6 EI selon le type de tumeur chez les patients traités par pembrolizumab et nivolumab

L'analyse des EI selon le type de la tumeur montre une **variation** du profil de toxicité chez les patients traités par pembrolizumab ou nivolumab.

Chez les patientes atteintes du cancer du sein triple négatif recevant du pembrolizumab, une large majorité des effets indésirables ont été rapportés, avec une forte prédominance de la fatigue (85 %), suivie des atteintes rhumatologiques (58 %) et cutanées (56 %).

Dans le cas du cancer du poumon, les effets les plus fréquents étaient principalement hématologiques et musculo-squelettiques, avec une anémie observée chez 66,7 % des patients, suivie de la fatigue (56,7 %) et des douleurs articulaires (50 %).

Pour le mélanome, les patients traités par pembrolizumab ont présenté exclusivement des atteintes cutanées et rhumatologiques, toutes les deux sont rapportées dans 100 % des cas, en revanche, sous nivolumab, la majorité des effets étaient présents, avec une prévalence maximale de la gastrite et des infections des voies respiratoires (100 %), suivies des atteintes rhumatologiques (30 %).

Chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre, l'ensemble des cas (100 %) ont présenté simultanément une fatigue, des nausées et vomissements, ainsi que des atteintes rhumatologiques, cutanées et métaboliques (notamment l'hyperglycémie).

Dans le cancer du côlon, 50 % des patients ont présenté des effets indésirables rhumatologiques, gastro-intestinaux et cutanés. En revanche, dans les cas de cancer de la vessie et du rein, les effets étaient plus ciblés. Les patients atteints de cancer vésical ont tous présenté une gastrite et une infection des voies respiratoires (100 %), tandis que ceux atteints de cancer rénal ont développé une hypothyroïdie et une atteinte cardiovasculaire, également à une fréquence de 100 %.

Tableau 6. Fréquences (%) des selon le type tumoral sous pembrolizumab

	type_de_tumeur							total
	cancer de sein triple negatif	cancer de poumon	mélanome	carcinome du larynx	endometre	cancer de colon	carcinome renale	
Diarrhee	22,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	20,00%
Fourmillement	12,50%	16,67%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	11,67%
Urine foncée	4,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,30%
Demangeaison	54,20%	33,30%	100,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	50,00%
Sechresse cutanee	43,80%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	38,30%
Fatigue	85,40%	66,70%	0,00%	100,00%	100,00%	50,00%	0,00%	80,00%
Constipation	6,30%	16,70%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,70%
Douleurs abdominales	29,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	25,00%
Nausées	56,30%	16,70%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	48,30%
Vomissements	41,70%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	35,00%
Peau jaune	6,30%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	6,70%
Fievre	39,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	31,70%
Sensation de malaise	2,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,70%
changement de comportement	4,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,30%
Maux de tete	25,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	21,70%
Soif inhabituel	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	0,00%	1,70%
Urine abondante+faim	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Affection psychiatrique	6,30%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,70%
Insomnie	29,20%	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%	50,00%	0,00%	28,30%
Prurit	47,90%	33,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	41,70%
Douleurs gastriques	6,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%
Anémie	50,00%	66,70%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	0,00%	50,00%
Leucopénie	18,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	15,00%
hyperglycémie	10,40%	16,70%	0,00%	0,00%	100,00%	50,00%	0,00%	13,30%
Neutropénie	8,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,70%
Risque d'IDM	6,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100%	6,70%
Elevation de cortisolemie	4,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,30%
Hyperthyroïdie	6,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	6,70%
Hypothyroïdie	16,70%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	15,00%
Thrombipénie	0,17%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	13,30%
Essoufflement	10,40%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,30%
Toux	10,40%	16,70%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,00%
Douleurs thoracique	6,30%	16,70%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,70%
Douleur musculaire	56,00%	16,70%	100,00%	100,00%	100,00%	50,00%	0,00%	53,30%
Eruption cutanee	56,00%	33,30%	0,00%	0,00%	100,00%	50,00%	0,00%	51,70%
Perte d appetit	50,00%	33,30%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	0,00%	46,70%
Douleur articulaire	58,00%	50,00%	100,00%	100,00%	100,00%	50,00%	0,00%	58,30%

Tableau 5. fréquences(%) des EI selon le type tumoral (nivolumab)

El	vessie	mélanome	estomac	larynxA2:E30
céphalée	0	8,7	25	33,3
secherese oculaire	0	13	0	33,3
démangeaison	0	8,7	0	0
douleurs articulaire	0	30,4	0	100
douleur abdominales	0	4,3	0	33,3
hypersialie	0	0	50	0
gastrite	100	100	100	100
hypothyroïdie	0	13	0	100
vertige	0	8,7	25	33,3
infection des voies aeriennes	100	100	100	100
secheresse cutanee	0	0	25	3,2
toux	0	8,7	25	33,3
dyspnée	0	13	0	0
vomissement	0	4,3	25	0
alopécie	0	4,3	0	0
éruption cutanée	0	4,3	33,3	0
fatigue	0	39,1	100	66,7
nausée	0	13	25	66,7
sécheresse buccale	0	13	0	0
constipation	0	17,4	25	66,7
douleurs musculaires	0	30,4	50	0
perte d'appétit	0	21,7	25	33,3
anomalie biologique	0	8,7	0	33,3
hyperglycémie	0	4,3	0	0
vision trouble	0	8,7	0	0
hypertension	0	17,4	0	0
Diarrhée	0	8,7	25	33,3

2.3.7 Analyse comparative des EI selon la provenance du pembrolizumab

Les patients ayant reçu le pembrolizumab produit par Sidal ont présenté une fréquence plus élevée d'atteintes cutanées, notamment des éruptions, une sécheresse cutanée et un prurit, par rapport à ceux traités avec le produit de MSD. Les démangeaisons étaient toutefois similaires entre les deux groupes, observées dans 50 % des cas.

En revanche, les atteintes rhumatologiques étaient plus marquées chez les patients traités par le pembrolizumab MSD. Concernant les effets gastro-intestinaux, une distinction a également été observée : les nausées et vomissements étaient plus fréquemment associés au produit MSD. Tableau 6

Tableau 6. fréquences (%) des EI selon le laboratoire producteur du pembrolizumab

Effet indésirable	Saidal	MSD
Fatigue	76%	93%
Douleurs thoracique	9%	0%
toux	11%	7%
essoufflement	11%	0%
thrombopenie	11%	21%
hypothyroïdie	15%	14%
hyperthyroïdie	9%	0%
cortisolemie	2%	7%
rique d'IDM	7%	7%
neutropenie	9%	0%
hyperglycemie	4%	43%
leucopenie	17%	7%
anemie	44%	71%
douleurs gastriques	4%	7%
prurit	46%	29%
insomnie	30%	21%
affections psychiatrique	9%	0%
soif inhabituel	2%	0%
maux de tete	20%	29%
changement de comportement	0%	14%
malaise	2%	0%
asthenie	59%	86%
fièvre	30%	36%
douleurs articulaires	52%	79%
fourmillement	13%	7%
sechresse cutanée	39%	36%
douleurs musculaires	52%	57%
diarrhée	22%	14%
éruption cutanée	57%	36%
démenceaison	50%	50%
peau jaune	9%	0%
perte d'appetit	50%	36%
vomissement	33%	43%
nausée	44%	64%
douleurs abdominales	28%	14%
constipation	7%	7%

2.3.8 EI selon l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie

La comparaison entre l'immunothérapie en monothérapie et en association à une chimiothérapie met en évidence une augmentation globale de la fréquence des EI en cas de combinaison,

notamment avec le pembrolizumab. Toutefois, certains effets tels que l'hyperthyroïdie, les douleurs thoraciques.

À l'inverse, pour les patients traités par nivolumab, les effets indésirables sont apparus plus fréquents en monothérapie qu'en combinaison avec une chimiothérapie, à l'exception des atteintes gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), des céphalées et des vertiges, qui étaient plus prononcés dans le cadre de l'association.

Par ailleurs, l'analyse des différentes combinaisons montre que l'association du pembrolizumab avec la doxorubicine et le cyclophosphamide est liée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables comparativement à celle avec le paclitaxel et le carboplatine, à l'exception de la toux, de l'essoufflement et du prurit, qui étaient plus marqués avec cette dernière. Tableau 7

Tableau 7. fréquences (%) d'utilisation du pembrolizumab en monothérapie et en association

Association à la chimiothérapie	Fréquences (%)	
	pembolizumab	nivolumab
Monothérapie	10 (16,7%)	26(81,3%)
Associées	50 (83.3%)	
Paclitxel+carboplatine	35 (48%)	
Doxorubicine+cyclophosphamide	14 (23,3)	
Capecitabine+oxaliplatine	1 (1,7%)	

Tableau8.Fréquences(%) des EI en monothérapie et en association(nivolumab)

EI	Monothérapie	5fu+oxaliplatine+LDF
hypertension	15,4	0
vision trouble	7,7	0
hyperglycémie	3,8	0
anomalies biologiques	11,5	0
perte d'appétit	23,1	20
douleur musculaire	26,9	40
constipation	23,1	20
sécheresse buccale	11,5	0
nausée	19,2	20
fatigue	42,3	80
éruption cutanée	7,7	0
alopécie	3,8	0
vomissement	3,8	20
dyspnée	11,5	0
toux	15,4	0
diarrhée	11,5	20
sécheresse cutanée	0	20
infection des voies aériennes	100	100
vertige	11,5	20
hypothyroïdie	23,1	0
hypersialie	0	40
douleur abdominale	7,7	0
douleur articulaire	38,5	0
démangeaison	7,7	0
sécheresse oculaire	15,4	0
céphalée	1	20

3. Discussion

3.1. Pharmacovigilance

Les données issues de cette étude de pharmacovigilance montrent une prédominance des EI chez les patientes de sexe féminin, avec un taux de 75,5%, comparativement aux hommes. Ces résultats concordent avec une étude antérieure menée par Chakraborty et al (2021)(16), où les femmes ont été identifiées comme plus susceptibles de déclarer des EI, bien que certaines recherches rapportaient une fréquence plus élevée chez les hommes. Malik et al(17)

Le cancer du sein a été la localisation tumorale ayant généré le plus grand nombre d'EI dans notre population. Ce qui est en cohérence avec l'étude de Malik et al(17), Cette surreprésentation pourrait être liée, d'une part, à la proportion élevée de femmes dans notre population, et d'autre part, à la nature du traitement administré. Cela contraste néanmoins avec d'autres études Ingrand et al (18), Yu B et al(19) qui ont mis en évidence une fréquence plus élevée des EI chez les patients atteints du cancer bronchique.

Dans notre série , les EI les plus fréquemment observés concernaient les atteintes cutanées ainsi que les manifestations respiratoires, notamment la dyspnée et l'oppression thoracique, à l'inverse, une étude menée par Singh et al (20), a rapporté une prédominance de l'alopecie parmi les effets secondaires liés aux traitements anticancéreux suivis de nausées ,de vomissements et engourdissements.

Les effets hématologiques étaient essentiellement ,la leucopénie ,l'anémie ,la neutropénie et la thrombopénie, confirmant le profil myélotoxique bien connu de plusieurs chimiothérapies (21).

La majorité des EI recensés dans notre étude ont été rapportés sous docetaxel, suivi par l'association paclitaxel-carboplatine. Ces observations rejoignent celles décrites par Kumar et al. (22) .D'autres publications Datta et al (23), Mathur DR et al(24), Yu B et al(19) ont également souligné l'implication notable des sels de platine dans la survenue des EI.

Par ailleurs, l'analyse détaillée des molécules incriminées dans notre étude a révélé que le docetaxel était particulièrement associé à des atteintes respiratoires rejoignant ainsi ce qui a été rapporté dans l'étude Storass et al(25)qui rapportent des cas de pneumopathies induites par ce médicament.

Dans la présente étude,75% des EI ont été jugés graves ,conformément aux critères OMS-Uppsala .Ce taux est supérieur à ceux rapportés dans une autre étude réalisée par Chopra et al(26),ce qui pourrait s'expliquer par le fait que le personnel soignant tend à notifier en priorité les événements graves, au détriment des effets mineurs ou modérés.

Une proportion importante des effets indésirables rapportés a été observée immédiatement après l'administration de la chimiothérapie, représentant 73% des cas. Ce qui est bien documenté dans la littérature .Une étude menée par Borges et al (27), rapporte l'apparition de symptômes dès les premières minutes de la perfusion, en particulier avec des agents tel que les taxanes notamment le docétaxel.

Bien que notre étude ait également inclus un sous-groupe de patients traités par pembrolizumab, les analyses détaillées concernant cette molécule ont été traitées séparément. Il est néanmoins important de noter que certains effets, notamment endocriniens semblaient spécifiques à cette classe thérapeutique, avec un délai d'apparition souvent plus prolongé.

3.2. Immunothérapie

L'étude conduite auprès de 43 patients traités par immunothérapie au CLCC de Draa Ben Khedda, majoritairement par pembrolizumab, (n=31) et dans une moindre mesure par nivolumab (n=12), met en évidence un profil de tolérance globalement comparable à celui rapporté dans la littérature internationale, bien que certaines particularités régionales ont été constatées

La fatigue est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté dans notre série (80 %) pour pembrolizumab et (48,4%) pour nivolumab. Ces résultats sont conformes aux données de Naidoo et al. (2015),(28)avec une prévalence variant entre 30% et 40 % selon les types de tumeurs qui soulignent que la fatigue est la plus fréquemment observée avec les anti-PD-1. La fréquence plus élevée dans notre étude pourrait être liée à la prédominance de patients âgés de plus de 40 ans (79,1 %) dans notre étude. Celle-ci étant un effet indésirable plus fréquent et souvent plus prononcé chez les sujets d'âge moyen ou avancé, ou bien à une surveillance plus attentive, pourrait également s'expliquer par la combinaison du pembrolizumab avec la chimiothérapie dans la majorité des cas (83.3%) contrairement à certaines études où la proportion de monothérapie est plus importante.

Les effets rhumatologiques (douleurs articulaires 58,3 %, musculaires 53,3 %) sous pembrolizumab (douleurs articulaires (32,3 %) et des douleurs musculo-squelettiques (29 %)) sous nivolumab sont également très présents. Des études comme celle de Cappelli et al. (2017)(29) ont montré que jusqu'à 40 % des patients traités par inhibiteurs de points de contrôle développent des arthralgies, suggérant une activation croisée des lymphocytes T contre des antigènes articulaires.

Les manifestations dermatologiques figuraient parmi les EI les plus fréquents associés à l'utilisation de l'immunothérapie. Environ 50% des patients ont présenté des atteintes cutanées, en particulier les éruptions et les démangeaisons. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Une revue systématique menée par Sibaud et al (2016)(30) rapporte que les effets cutanés constituent les effets indésirables les plus précoces et les plus fréquents sous inhibiteurs de PD-1, avec des taux d'incidence allant de 30 à 40 %, voire plus dans certaines cohortes.(31)

Dans notre étude, les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par pembrolizumab étaient les nausées (48,3 %) et les vomissements (35 %), suivis par les douleurs abdominales (25 %), les diarrhées (20 %).

Ces résultats sont globalement cohérents avec les données de la littérature, bien que nos taux de nausées et de vomissements soient légèrement plus élevés que ceux rapportés dans certains essais cliniques. Par exemple, dans l'étude KEYNOTE-006 menée chez des patients atteints de mélanome, Robert et al. (2015)(32) ont rapporté des nausées chez 16 % et des vomissements chez 8 % des patients traités par pembrolizumab.

La fréquence plus élevée des effets digestifs dans notre étude pourrait s'expliquer par une association fréquente à une chimiothérapie (83,3 % des cas), connue pour sa toxicité digestive cumulative.

Les diarrhées survenues chez 20 % des patients relèvent probablement de plusieurs mécanismes : inflammation intestinale immuno-induite, effet secondaire de la chimiothérapie, ou déséquilibre du microbiote intestinal. Ces taux rejoignent ceux rapportés par Naidoo et al. (2015), qui estiment l'incidence des colites ou diarrhées entre 10 % et 25 % sous anti-PD-1, en particulier avec des traitements prolongés(28).

Dans notre étude, les atteintes endocriniennes observées sous pembrolizumab étaient dominées par l'hypothyroïdie (15 %) et, dans une moindre mesure, par l'hyperthyroïdie (6,7 %). Ces fréquences s'inscrivent dans les marges rapportées dans une analyse regroupant plusieurs essais cliniques incluant des patients traités par pembrolizumab, Barroso-Sousa et al. (2018)(33) ont rapporté une incidence de l'hypothyroïdie de **13,2 %** et de l'hyperthyroïdie de 8 %, ce qui est très proche de nos résultats. Cette variabilité peut être expliquée par plusieurs facteurs : le type de tumeur, la durée d'exposition à l'immunothérapie.

L'hyperglycémie (13,3 %) est moins fréquemment rapportée dans la littérature. Toutefois, plusieurs études ont mis en évidence l'émergence de troubles du métabolisme glucidique, parfois révélateurs d'un diabète de type 1 auto-immun induit par l'immunothérapie. Par exemple, Clotman et al. (2018)(34) ont décrit que la survenue d'un diabète fulminant pouvait apparaître chez 0,2 à 1 % des patients sous anti-PD-1.

Chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (CSTN), la majorité des effets indésirables ont été observés, avec une prévalence marquée de la fatigue (85 %), suivie des atteintes rhumatologiques (58 %) et cutanées (56 %). Ces observations sont en accord avec les résultats de l'essai KEYNOTE-522, où l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie néo adjuvante a été associé à une augmentation significative des effets indésirables immuno-induits, en particulier la fatigue, les douleurs musculo-articulaires et les éruptions cutanées(35).

Dans le cas du cancer du poumon, les EI les plus fréquents étaient hématologiques (anémie dans 66,7 % des cas), suivis par la fatigue (56,7 %) et les douleurs articulaires (50 %). Ces résultats rejoignent ceux observés dans l'essai KEYNOTE-189(36), où pembrolizumab a entraîné une toxicité hématologique marquée, notamment l'anémie, dans plus de 40 % des cas. Cette toxicité peut être accentuée par l'effet myélosuppresseur de la chimiothérapie.

Chez les patients atteints de mélanome, ceux traités par pembrolizumab ont présenté de manière exclusive des atteintes cutanées et rhumatologiques, toutes deux observées dans 100 % des cas. Ce type de toxicité est bien décrit dans la littérature : dans l'essai KEYNOTE-006(32), ces effets figuraient parmi les plus fréquents, bien que dans des proportions moindres, avec des éruptions cutanées et des arthralgies rapportées respectivement chez 23 % et 20 % des patients. Le 100 % observé est probablement lié à l'effectif faible de notre population.

Les patients traités par nivolumab dans cette même indication ont présenté un profil de toxicité plus large, avec une prévalence maximale de la gastrite et des infections des voies respiratoires (100 %), suivies par les atteintes rhumatologiques (30%). L'étude CheckMate-067(37) a également montré une diversité d'effets secondaires sous nivolumab, notamment digestifs et respiratoires, bien que la fréquence de gastrite et d'infections respiratoires n'atteigne généralement pas 100 % dans les grandes cohortes. Ce taux élevé dans notre série pourrait être lié à un faible effectif.

Dans le cancer de l'endomètre, toutes les patientes (100 %) ont présenté une fatigue, des nausées et vomissements, ainsi que des atteintes rhumatologiques, cutanées et métaboliques (hyperglycémie). Dans les essais KEYNOTE-158 : EI fréquents : fatigue (~60 %), nausées (~30–40 %), prurit (~15–20 %), Hyperglycémie moins fréquente (<10 %), mais rapportée. La fréquence élevée des EI peut être due à l'association à la chimiothérapie ou bien probablement lié à un petit nombre de patients.

Dans le cancer colorectal, 50 % des patients ont présenté une toxicité combinée, incluant des atteintes rhumatologiques, gastro-intestinales et cutanées. Ces observations sont en accord avec les données issues des essais KEYNOTE-164 et KEYNOTE-177, qui ont montré que les patients atteints de cancer colorectal traités par pembrolizumab peuvent présenter des effets indésirables multi-organes – notamment arthralgies (~11 %), diarrhée (~23 %), prurit (~14 %)(38).

ces effets indésirables gastro-intestinaux et rhumatologiques sont typiques, mais leur fréquences plus élevée pourrait à nouveau être expliquée par le petit nombre de patient ,pour les effets indésirables gastro-intestinaux sont typiques, mais leur fréquence plus élevée pourrait à nouveau être expliquée par une association médicamenteuse ou un terrain inflammatoire préexistant

Tous les patients atteints de cancer vésical ont présenté une gastrite et des infections des voies respiratoires (100 %). Bien que notre échantillon soit restreint, ces résultats concordent avec l'étude Sharma P et al(39)qui notait une fréquence modérée mais non négligeable de troubles digestifs et respiratoires chez les patients recevant un inhibiteur de point de contrôle pour le cancer urothélial .

La totalité des patients ayant un cancer du rein ont développé une hypothyroïdie et une atteinte cardiovasculaire .L'hypothyroïdie est bien documentée chez environ 28 %des patients traités par ICI dans le cancer rénal dans l'étude Rini BI et al (40) qui notait également une fréquence modérée mais non négligeable de troubles digestifs et respiratoires chez les patients recevant un inhibiteur de point de contrôle pour le cancer urothélial .

Des variations des EI qui ont été observées selon la provenance du pembrolizumab. Le

produit Sidal était associé à plus d'atteintes cutanées, de diarrhées et de constipations, tandis que le produit MSD provoquait davantage d'atteintes rhumatologiques, de nausées et de vomissements. Les démangeaisons étaient similaires dans les deux groupes. Ces variations soulignent l'importance de la pharmacovigilance de détecter les EI selon l'origine du médicament.

L'évaluation de la gravite des EI au pembrolizumab, met en évidence des toxicités de grade modéré, survenus chez 63% des patients.

Les EI sévères (grade 3 selon les critères CTCAE) ont été rapportés dans 22% des cas, tandis que les effets de faibles intensité (grade 1) ont concerné 15% des patient.

Ces résultats sont en accord dans la large méta-analyse de Xu et al. (plus de 15 000 patients traités par ICPI pour mélanome ou cancer bronchique dans des essais randomisés contrôlés de phase II ou III) (41)

Notre analyse montre que l'association de l'immunothérapie à une chimiothérapie classique entraîne une augmentation globale de la fréquence des effets indésirables (EI), en particulier avec lepembrolizumab, comparativement à son utilisation en monothérapie.

Ce constat est en accord avec les données rapportées dans les essais cliniques KEYNOTE-189 et KEYNOTE-355, où l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie (pemetrexed/carboplatine ou paclitaxel/carboplatine) a entraîné une élévation nette de la toxicité globale, notamment des toxicités gastro-intestinales, cutanées et hématologiques (42), (43).

Cependant, certains effets tels que l'hyperthyroïdie, les douleurs thoraciques et les troubles Psychiatriques (irritabilité, insomnie, troubles de la concentration) se sont révélés plus Fréquents en monothérapie. Ce phénomène a également été évoqué dans des analyses secondaires de KEYNOTE-042, suggérant que l'exposition prolongée au pembrolizumab seul, sans l'effet cytotoxique d'une chimiothérapie concomitante, pourrait accentuer les réponses immuno-induites auto-immunes, notamment endocriniennes et neuropsychiques(44)

En ce qui concerne le nivolumab, la tendance semble inverse : dans notre série, les effets indésirables étaient plus fréquents en monothérapie, à l'exception des nausées, vomissements, diarrhées, céphalées et vertiges, qui étaient plus prononcés en cas d'association à la chimiothérapie. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude CheckMate-9LA, où l'ajout de deux cycles de chimiothérapie au nivolumab-ipilimumab a entraîné une majoration des toxicités digestives et neurologiques(45)

Par ailleurs, notre analyse des différentes combinaisons de chimiothérapie avec le pembrolizumab révèle une toxicité plus marquée avec l'association doxorubicine/cyclophosphamide comparée à celle avec paclitaxel/carboplatine, en dehors de la toux, l'essoufflement et le prurit, plus fréquents dans ce second schéma. En revanche, les taxanes (paclitaxel) sont plus souvent associés à des réactions allergiques, des neuropathies périphériques et des atteintes pulmonaires légères, ce qui pourrait expliquer l'augmentation relative de la toux et du prurit observée dans notre série.

Cette étude présente plusieurs limites qu'il convient de considérer dans l'interprétation des résultats. Son caractère monocentrique constitue une première limite, dans la mesure où il restreint la généralisation des observations à d'autres structures ou contextes cliniques. De plus, l'effectif réduit de certains sous-groupes, notamment les patients traités par nivolumab ou atteints de tumeurs rares, peut entraîner un déséquilibre statistique et exposer à une surestimation ou une sous-estimation des fréquences d'effets indésirables observés. L'absence de suivi à long terme constitue une autre contrainte méthodologique, empêchant la détection des toxicités retardées, parfois spécifiques aux immunothérapies.

En outre, le recours partiel à la pharmacovigilance passive expose à un biais de sous-déclaration, particulièrement pour les événements indésirables jugés mineurs, transitoires ou banalisés par les patients. Enfin, un biais de mémorisation a été identifié lors des entretiens réalisés, certains patients n'ayant pas spontanément rapporté l'ensemble de leurs symptômes, en particulier ceux qu'ils considéraient comme anodins ou sans lien direct avec le traitement, ce qui pourrait conduire à une sous-évaluation de la fréquence réelle des effets indésirables.

4. Conclusion

Cette étude met en évidence la diversité et la complexité des effets indésirables liés aux traitements anticancéreux, notamment sous immunothérapie. Elle souligne l'importance cruciale de la pharmacovigilance active et de la sensibilisation du personnel soignant à la déclaration des événements indésirables. Le pembrolizumab et le nivolumab présentent un profil de tolérance globalement acceptable, mais les effets indésirables, bien que majoritairement modérés, peuvent impacter la qualité de vie et le suivi thérapeutique des patients. L'association avec une chimiothérapie tend à majorer la fréquence des toxicités. Une surveillance rigoureuse, une éducation thérapeutique adaptée et des études complémentaires à plus large échelle sont nécessaires pour mieux cerner la sécurité des traitements oncologiques dans la pratique réelle.

En prospective de ce travail, il serait intéressant d'améliorer cette étude par :

- Élargissement de l'étude à plusieurs centres

Pour améliorer la représentativité des résultats et obtenir un échantillon plus diversifié, une étude multicentrique incluant plusieurs établissements de lutte contre le cancer en Algérie serait souhaitable. Cela permettrait d'évaluer les variations interrégionales dans la survenue et la déclaration des effets indésirables.

- Suivi longitudinal à long terme

Un suivi prolongé des patients traités par immunothérapie permettrait de mieux caractériser les effets indésirables retardés ou cumulatifs, en particulier les atteintes endocriniennes ou neurologiques, parfois d'apparition tardive.

- Comparaison entre biosimilaires et princeps

Étant donné les différences observées entre les produits de différents laboratoires, des études de bioéquivalence clinique devraient être envisagées pour évaluer l'impact réel de la provenance des immunothérapies sur la tolérance.

- Mise en place d'un système de pharmacovigilance active numérique

Le développement d'une plateforme numérique interactive de déclaration en temps réel, accessible aux professionnels de santé et aux patients, pourrait améliorer la détection précoce et la traçabilité des effets indésirables

- Formation et sensibilisation continue des équipes soignantes

Renforcer les actions de formation à la pharmacovigilance, notamment en oncologie, contribuerait à limiter la sous-notification et à améliorer la qualité des déclarations

Bibliographie

1. Pharmacovigilance | Thalidomide [Internet]. 2017 [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://thalidomide.ca/pharmacovigilance/>
2. mémoire S. Les acteurs du système de pharmacovigilance [Internet]. Projet de fin d'études. 2023 [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.chatpfe.com/les-acteurs-du-systeme-de-pharmacovigilance/>
3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):744-7.
4. LECA É. VIDAL. 2023 [cité 4 juill 2025]. Qu'est-ce que la pharmacovigilance ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30384-qu-est-ce-que-la-pharmacovigilance.html>
5. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
6. 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.
7. ResearchGate [Internet]. [cité 4 juill 2025]. Suivi thérapeutique pharmacologique en oncologie. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/343306833_Suivi_therapeutique_pharmacologique_en_oncologie
8. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):832-41.
9. Fornasier G, Taborelli M, Francescon S, Polesel J, Aliberti M, De Paoli P, et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 1 août 2018;40(4):795-802.
10. Alkofide H, Almalag HM, Alromaih M, Alotaibi L, Altuwaijri N, Al Aloola N, et al. Pharmacovigilance Practices by Healthcare Providers in Oncology: A Cross-Sectional Study. *Pharmaceuticals.* 26 mai 2024;17(6):683.
11. Garg P, Pareek S, Kulkarni P, Horne D, Salgia R, Singhal SS. Next-Generation Immunotherapy: Advancing Clinical Applications in Cancer Treatment. *J Clin Med.* janv 2024;13(21):6537.
12. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 4 sept 2018;8(9):1069-86.
13. Basudan AM. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *ClinPract.* 27 déc 2022;13(1):22-40.
14. Szekanecz É, Szekanecz Z. Azonkológiábanalkalmazottimmunchekpointgátlóterápiákautoimmunmellékhatásai: patogenezis, klinikumésterápia. 1 juin 2019 [cité 6 juill 2025]; Disponible sur: <https://akjournals.com/view/journals/650/160/23/article-p887.xml>

15. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 20 avr 2020;18(1):87.
16. Chakraborty D, Kale RS, Das L, Das M, Kirde S. Pharmacovigilance Study of Anticancer Drugs in a Tertiary Care Rural Hospital in Central India. *BiomedPharmacol J [Internet]*. 30 juin 2021 [cité 8 juill 2025];14(2):597-606. Disponible sur: <https://biomedpharmajournal.org/vol14no2/pharmacovigilance-study-of-anticancer-drugs-in-a-tertiary-care-rural-hospital-in-central-india/>
17. Mallik S, Palaian S, Ojha P, Mishra P. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Pak J Pharm Sci.* juill 2007;20(3):214-8.
18. Ingrand I, Defossez G, Lafay-Chebassier C, Chavant F, Ferru A, Ingrand P, et al. Serious adverse effects occurring after chemotherapy: A general cancer registry-based incidence survey. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. avr 2020 [cité 8 juill 2025];86(4):711-22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098859/>
19. Yu B, Yan X, Zhu Y, Luo T, Sohail M, Ning H, et al. Analysis of adverse drug reactions/events of cancer chemotherapy and the potential mechanism of DangguiBuxue decoction against bone marrow suppression induced by chemotherapy. *Front Pharmacol [Internet]*. 15 août 2023 [cité 15 juill 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1227528/full>
20. Bisht M. Shruti Singh, DC Dhasmana1,.
21. Repetto L, CIPOMO investigators. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: an observational retrospective survey. *CritRevOncolHematol.* nov 2009;72(2):170-9.
22. Étude de pharmacovigilance des médicaments anticancéreux dans un hôpital universitaire de soins tertiaires du nord de l'Inde : étude rétrospective | Cureus [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/181275-pharmacovigilance-study-of-anticancer-drugs-in-a-tertiary-care-teaching-hospital-in-north-india-a-retrospective-study#!/>
23. Datta S, Zosangpuii C, Ningthoujam G, Paonam SD, Leisangthem TD, Nameirakpam MD, et al. A Retrospective Study on Adverse Drug Reactions of Anticancer Drugs in a Tertiary Care Hospital in Northeast India. *J Clin Diagn Res [Internet]*. 2021 [cité 15 juill 2025]; Disponible sur: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2021&volume=15&issue=11&page=FC01&issn=0973-709x&id=15687
24. Mathur DR, Vohra DA, Jain DS, Malhotra DH. ASSESSMENT OF PATTERN OF ADVERSE DRUG REACTIONS FROM ANTI-CANCER DRUGS IN A TERTIARY CARE HOSPITAL: A CROSS-SECTIONAL STUDY. *Int J Med Sci Clin Res Rev [Internet]*. 31 août 2022 [cité 15 juill 2025];5(04):263-8. Disponible sur: <https://ijmscrr.in/index.php/ijmscrr/article/view/221>
25. Storaas E, Holmaas G, Gravdal K, Børretzen A, Eikesdal HP. Lethal pneumonitis after docetaxel chemotherapy: Case report and review of the literature. *Acta Oncol [Internet]*. 1 juin 2013 [cité 15 juill 2025];52(5):1034-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.750734>
26. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med PaediatrOncol Off J Indian Soc Med PaediatrOncol [Internet]*. 2016 [cité 15 juill 2025];37(1):42-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795375/>

27. Borges M da S, Salles MM, Camuzi RC. Perfil das reações adversas imediatas à infusão de quimioterapia em pacientes ambulatoriais em um Hospital Universitário fluminense. *Res Soc Dev* [Internet]. 29 nov 2021 [cité 15 juill 2025];10(15):e416101523009-e416101523009. Disponible sur: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23009>
28. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. déc 2015;26(12):2375-91.
29. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res*. nov 2017;69(11):1751-63.
30. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*. juill 2016;28(4):254-63.
31. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol* [Internet]. 20 févr 2023 [cité 8 juill 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1071983/full>
32. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
33. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol*. févr 2018;4(2):173-82.
34. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor–Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 2018;103(9):3144-54.
35. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 20 juill 2022;387(3):217-26.
36. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
37. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
38. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. mai 2022;23(5):659-70.
39. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 mars 2017;18(3):312-22.
40. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 21 mars 2019;380(12):1116-27.
41. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *The BMJ* [Internet]. 8 nov 2018 [cité 16 juill 2025];363:k4226. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6222274/>

42. J C, Dw C, Hs R, Z N, Sa I, Mm Y, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet LondEngl* [Internet]. 12 mai 2020 [cité 15 juill 2025];396(10265). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>
43. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 31 mai 2018 [cité 15 juill 2025]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801005>
44. Résultats à cinq ans du pembrolizumab versus chimiothérapie en première intention chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et présentant un score de proportion tumorale du ligand de mort programmée $1 \geq 1$ % dans l'étude KEYNOTE-042 | *Journal of ClinicalOncology* [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02885?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
45. L PA, Te C, M C, M S, B Z, J M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. févr 2021 [cité 15 juill 2025];22(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/>

Annexes

Annexe 1 : fiche de suivi de pembrolizumab

Fiche de suivi PEMBROLIZUMAB

Identification du patient

Nom :
 Prénom :
 Age :
 Taille :
 Poids :
 Sexe : masculin Féminin
 Numéro de téléphone :

Pathologie

Type de la Tumeur :
 Numéro de la cure :
 Laboratoire producteur pembrolizumab : saïdal MSD
 Association avec une chimiothérapie :Oui Non
 Chimiothérapie associée :
 Autre médicaments associés :

Effets indésirables

Effets indésirables	Oui	Non	Si oui description et CAT
Problèmes pulmonaires : Essoufflement, toux, douleurs thoraciques.			
Fatigue			
Dianhées, constipation, Douleurs abdominales, nausées, vomissements.			
Perte d'appétit, Perte de poids.			
Peau jaune et urines foncées			
Problèmes cutanés : Démangeaisons, Eruption cutanée, Sécheresse cutanée.			
Douleurs musculaires, faiblesse musculaire, fourmillements.			
Douleurs articulaires.			
Fièvre, asthénie, sensation de malaise, changement du comportement.			
Maux de tête inhabituels.			
Diabète : soif inhabituelle, urines très abondantes, faim excessive.			
Anomalies biologiques			
Affections psychiatriques: Insomnie ...			
prurit.			

Annexe 2 : la fiche de suivi de nivolumab

Fiche de suivi Nivolumab

Identification du patient

Nom :.....
 Prénom :.....
 Age du malade :.....
 Taille :.....
 Poids :.....
 Sexe : masculin féminin
 Numéro de téléphone :.....

Pathologie :

Type de la tumeur :.....

Thérapeutiques :

Numéro de la cure :
 Association avec une chimiothérapie : OUI NON
 Chimiothérapie associée :.....
 Autre médicament utilisés :.....

Effets indésirables	Oui	non	Si oui description et CAT
Eruption cutanée, Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET), vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie Rare érythème polymorphe, psoriasis, rosacée, urticaire.			
Infection des voies aériennes, pneumopathie, dyspnée, toux.			
Diarrhée, nausée, colite, stomatite, vomissement, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale pancréatite, gastrite.			
Néphrite et dysfonction rénale.			
Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques, Insuffisance surrénalienne, Diabète.			
Réaction a la perfusion.			
Neutropénie, éosinophilie.			
Neuropathie, vertiges, Céphalée.			
Sécheresse oculaire, vision trouble.			
perte de l'appétit.			
douleur musculo-squelettique, arthralgie.			
vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, érythème polymorphe, psoriasis, urticaire.			
Douleurs articulaires			

Annexe 3 : fiche jaune de pharmacovigilance du CNPM



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTÈRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance
Professeur Abdelkader HELALI

RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S) PHARMACOVIGILANCE

FI-PH-24-01-CNPM

Date de la déclaration : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Informations du patient :

Nom : |_|_|_|_| Prénom : Age : Sexe : Taille :m Poids : Kg
3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

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

Date d'apparition :/...../..... Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux

Descriptif du traitement

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :/...../.....

Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

.....

.....

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

.....

Identité du rapporteur :

Nom : Prénom :

Téléphone/Fax : E-mail :

Type d'exercice : Public Privé

Adresse professionnelle :

Nouveaux numéros Tél/Fax : 020 39 66 16/020 39 66 17/020 39 66 18/020 39 66 19
Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance, sis, Route Petit Staoueli (Nipa) Dely Ibrahim -Alger
e-mail : cnpm@cnpm.org.dz / site web : www.cnpm.org.dz

Annexe 4 : fréquences(%) des effets indésirables rapportés en fonction des organes atteints

événements	Nombre de cas	Pourcentage(%)	
indésirables			
Atteintes cutanées	rougeur	20	41,7
	Réaction cutanée généralisée	10	20,8
	Démangeaisons	5	10,4
	Œdème	3	6,3
	Acné	2	4,2
	Sécheresse cutanée	1	2,1
Atteintes pulmonaires	Dyspnée	19	39,6
	Oppression thoracique	8	16,7
	Douleurs thoracique	3	6,3
	Polypnée	1	2,1
	Obstruction d'une veine	1	2,1
	Toux	1	2,1
Atteintes gastro-intestinales	Douleurs gastriques	1	2,1
	Douleurs abdominales	4	8,3
	Vomissement	2	4,2
	Diarrhée	1	2,1
Effets endocriniens	Troponine élevé	5	10,4
	Hyperthyroïdie	5	10,4
	Hypothyroïdie	3	6,3
	Hyperglycémie	3	6,3
	Hypercortisolémie	2	4,2
Effets hématologiques	Leucopénie	5	10,4
	Anémie	2	4,2
	Neutropénie	1	2,1
	Thrombopénie	1	2,1
	Douleurs lombaires	8	16,7
	Frissons	4	8,3
	Bouffées de chaleur	3	6,3
	Perte de conscience	3	6,3
	Hypersudation	2	4,2
	Vertiges	2	4,2
	Hypertension	2	4,2
	Fourmillement	1	2,1
	Tremblements	1	2,1
	Sensation de froid	1	2,1

ANNEXE 5 :Fréquence des EI sous pembrolizumab

EI	Fréquences(%)
Dermatologiques	Eruption cutanée 31(51,7%)
	Démangeaisons 30(50%)
	Prurit 25(41,7%)
	Sécheresse cutanée 23(38,3%)
Gastro-intestinales	Nausée 29(48,3%)
	Vomissement 21(35%)
	Douleurs abdominales 15(25%)
	Diarrhée 12(20%)
	Constipation 4(6,7%)
	Douleurs gastriques 3(5%)
	Perte d'appétit 28 (46,7%).
Pulmonaires	Essoufflement 5(8%)
	Toux 6 (10 %)
	Douleurs thoraciques 4 (6,7%)
Rhumatologiques	Douleurs articulaires 35 (58,3%)
	Douleurs musculaires 32 (53,3%)
Endocriniens	Hypocortisolémie 2 (3,3%)
	Hyperthyroïdie 4(6,7%)
	Hypothyroïdie 9(15%)
	Hyperglycémie 8(13,3%)
Hématologiques	Anémie 30(50%)
	Leucopénie 9(15%)
	Neutropénie 4(6,7%)
	Thrombopénie 8(13,3%)
Cardiovasculaire	Risque d'IDM 4(6,7%)
Autres	Insomnie 17 (28,3%)
	Maux de tête 13 (21,7%)
	Peau jaune 4 (6,7%)
	Fièvre 19 (31,7%)
	Fourmillement 7 (11,7%)
	Fatigue 48(80%)

Annexe 6 : nombre de patients présentant chaque EI, classé par grade de gravité

Gravite	LEGER	modéré	sévère
Effets indésirables			
Eruption cutanée	1	22	8
Prurit	5	18	2
Démangeaisons	4	24	2
Vomissements	2	24	6
Nausées	0	29	0
Diarrhée	0	12	
Fatigue	4	35	9
Anémie	4	19	4
neutropénie	0	1	3
Leucopénie	0	7	2
Troponines élevés	0	4	0
Hyperthyroïdie	0	4	0
Hypothyroïdie	0	9	0
Douleurs articulaires			4
	4	20	
Douleurs musculaires	7	25	0
Douleurs thoraciques	0	2	2
Douleurs gastriques	1	2	0
Douleurs abdominales	0	3	1
Sécheresse cutanée	23	0	0
Fourmillements	7	0	0
Essoufflement	5	0	0
Toux	6	0	0

ANNEXE 7 : fréquences des EI sous nivolumab

EI	Fréquences(%)	
Rhumatologiques	Douleurs articulaires	10(32,3%)
	Douleurs musculaires	9(29%)
gastro-intestinale	Constipation	7(22,6%)
	Perte d'appétit	7(22,6%)
	Nausée	6(19,4)
	Diarrhée	4(12,9%)
	Douleurs abdominales	2(6,5%)
	Vomissement	1(3,2%)
Pulmonaire	Essoufflement	5(8%)
	Toux	4(12,9 %)
	Dyspnée	3(9,7%)
Dermatologiques	Eruption cutanée	2(6,5%)
	Démangeaisons	2(6,5%)
	Sécheresse cutanée	2(6,5%)
Endocriniens	Hypothyroïdie	6(19,4%)
	Hyperthyroïdie	4(6,7%)
	Hypertension	4(12,9%)
	Hyperglycémie	1(3,2%)
Autres	Fatigue	15(48,4%)
	Fièvre	19 (31,7%)
	Céphalée	4(12,9%)
	Vertiges	4(12,5%)
	Sécheresse oculaire	4(12,5%)
	Vision trouble	2(6,5%)
	Sécheresse buccale	3(9,7%)
	Hyper salivation	2(6,5%)
	Alopécie	1(3,2%)