

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 84

**PHARMACOVIGILANCE EN CANCEROLOGIE :  
NOTIFICATIONS ET ETUDE D'IMPUTABILITE**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Soukaina BENNIS**

*Née le 28 Janvier 1990 à Fès*

*Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Pharmacovigilance – Anticancéreux – Effets indésirables médicamenteux –  
Notification – Imputabilité.

**JURY**

<b>Mr. Y. CHERRAH</b> Professeur de Pharmacologie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. B. MEDDAH</b> Professeur de Pharmacologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. R. SOULAYMANI BENCHEIKH</b> Professeur de Pharmacologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. M. EL KABABRI</b> Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**

- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Taoufiq DAKKA  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

- Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirururgie Thoracique

**Novembre 1983**

- Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

- Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- Pr. AJANA Ali Radiologie  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria Gastro-entérologie  
Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-entérologie  
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne  
Pr. YAHYAOUY Mohamed Neurologie



**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992** Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-rhino-laryngologie  
Cardiologie



Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale



Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie



Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Saïd  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurochirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUIJALAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-rhino-laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-rhino-laryngologie  
Gastro-entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disposition)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



## **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neurochirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie



**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*

Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGDR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham\*

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said \*

Pr. KARBOUBI Lamyia

Pr. L'KASSIMI Hachemi\*

Pr. LAMSAOURI Jamal\*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pr. ZOUHAIR Said\*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neurochirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neurochirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie



## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation



Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neurochirurgie
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<b>Avril 2013</b>	
Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne



*\*Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES  
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chim
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines



*Dédicaces*

*Toutes les paroles, toutes les expressions  
ne sauraient trouver  
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient suffisant  
pour exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect et la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*

* Je dédie cette thèse à ... *

*A Allah*

*Tout puissant*

*Le miséricordieux*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et votre bonne orientation*

## *A PAPA CHERI*

*Toutes les expressions éloquentes ne sauraient exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour toi. Je le dis toujours tu es et tu resteras éternellement mon papa chéri. Un grand merci pour ton soutien sans faille dans mon long parcours. Tu me combles de bonheur par tous tes sacrifices depuis ma naissance. Ton charisme et ton autodidactisme m'ont toujours été l'exemple dans toutes mes démarches entreprises. La fierté que tu as pour moi est ma plus belle récompense. En ce jour mémorable pour nous deux, je te prie d'accepter ce modeste travail comme signe de ma grande reconnaissance et mon humble respect. Puisse dieu le tout puissant te donner longue vie et prospérité pour que je puisse te combler à mon tour.*

## *A MAMAN L'ADORABLE*

*Comment pourrai-je t'exprimer le grand amour que j'éprouve pour toi.*

*Tout simplement, je t'adore pour ta gentillesse et ta grande sympathie.*

*Tu représentes pour moi la mère et la sœur que Je n'ai pas eu.*

*Tu es toujours présente pour apaiser mes peines et mes regrets.*

*Tes prières, tes encouragements m'ont toujours guidés  
vers le bon chemin.*

*Ton sourire, tout simplement, éclaire ma vie de bonheur et de joie.*

*je me trompais au début en pensant qu'en grandissant  
je vais pouvoir te récompenser, pour toutes tes sacrifices  
et ton dévouement, car jamais je serai en mesure de le faire,  
en ce jour mémorable, je te dédie ce travail comme  
signe de mon profond amour.*

*Puisse dieu le tout puissant te procurer bonne santé et longue vie.*

*A MONTRES CHÈRE FRÈRE MAMOUN*

*Je remercie le bon Dieu de m'avoir donné un frère unique  
aussi précieux que tu le sois.*

*On a partagé ensemble des moments mémorables.*

*Ton arrivé a enchanté notre vie.*

*Je t'aime très fort et je suis comblée et très fière  
d'avoir un frère ingénieux,*

*Ta carrière t'a obligé de nous quitter, mais je suis certaine  
que tu reviendras un grand champion après ce parcours.*

*Je te souhaite un avenir radieux plein de belles choses.*

*Acceptes ce modeste travail comme signe  
de mon amour et de mon respect.*

*A MON CHER ONCLE  
ET MA CHERE TANTE MATERNELS*

*Cher oncle Mohammed,*

*J'ai vécu avec toi mes meilleurs moments d'enfance,  
Tu m'as toujours comblé de bonheur et d'humour,  
J'éprouve énormément d'estime pour toi,  
Je te rends hommage par ce modeste travail,  
Je prie le bon dieu de préserver ta petite famille  
et te procurer bonheur et bonne santé.*

*Chère tante Zakia,*

*Tu es ma deuxième mère et tu connais très bien la raison,  
Je t'adore pour ta bonté ton dévouement et surtout ton sens d'humour.  
On partage toujours de bons moments ensemble.  
Je te souhaite une vie comblée de bonheur avec ta précieuse petite famille  
Puisse le bon dieu préserver ta santé et te donner longue vie.*

*A MA CHERE TANTE FATIMA*

*Tu m'as toujours comblée de bonheur par le grand  
amour que tu éprouves à mon égard.  
Ton dévouement et tes sacrifices sans fin pour nous tous,  
on fait de toi la « Mimi » adorée de toute la famille ;  
et saches que je t'aime très fort....  
Puisse le seigneur te procurer bonne santé et longue vie.*

*A MES CHÈRES ONCLES  
ET MES CHÈRES TANTES PATERNELS*

*Rajae, Youssef, Said, Maria, Taoufik, Jaoud, Majda*

*Vous m'avez toujours comblé de bonheur  
par votre gentillesse et votre sympathie.*

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression  
de ma profonde reconnaissance pour toute l'attention  
dont vous faites preuve à mon égard.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite santé,  
bonheur et longue vie.*

*A MES CHÈRS GRAND-PARENTS  
PATERNELS*

*La tendresse, la bonté et la pureté d'âme  
sont les mots qui vous décrivent le mieux.*

*Dans vos prières j'ai toujours trouvé une source  
de force et de réconfort.*

*Je tiens par ce travail à vous exprimer toute  
mon affection ainsi que mon profond respect.*

*A LA MEMOIRE DE MES DEFUNTS*

*GRAND-PARENTS MATERNELS*

*Puisse Dieu tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde,  
et assurer le repos de vos âmes au sein de son paradis.*

*A MES COUSINS ET MES COUSINES PATERNELS*

*ET MATERNELS*

*Salma, Meryem, Boutaina, Kenza, Ghita, Reda, Zineb, Bouchra, Soumia,  
Khaoula, Chaimae, Mohammed, Hatim, Ilyass, Kenza, Reda, Hajar,  
Rayyan, Achraf, Med Yassin, Marouane*

*Merci pour les bons et inoubliables moments qu'on a vécu ensemble.*

*A vos côtés, j'ai connu la joie et l'amusement.*

*A tous, je dédie ce travail avec tout mon amour et mon estime.*

*A MA TRÈS CHÈRE MADIHA*

*On a vécu ensemble des moments très difficiles,  
et tu étais toujours là pour me consoler et me soutenir.*

*La merveilleuse chose qui m'est t'arrivée dans mon parcours  
t'internat est notre cohabitation ensemble.*

*Ta bonté, ton grand cœur me font toujours combler de bonheur.*

*Tout simplement je t'adore et j'admire ta simplicité,  
ma Mady préférée promet moi que notre amitié va pérenniser...*

*Je te dédie ce modeste travail à travers lequel je t'éprouve  
mon très grand amour et ma grande estime.*

*Puisse dieu le tout puissant t'assurer un avenir radieux,  
te préserver et te donner bonne santé.*

## *A MA TRÈS CHÈRE MJIDOU*

*C'est vrai que notre profonde amitié n'a commencé que l'année dernière, mais c'était largement suffisant pour admirer ta bonté et ton indulgence.*

*Tu me combles de bonheur par ton grand cœur, ta sympathie et ton beau sourire qui m'enchantent.*

*Toutes ces belles expressions ne seraient suffisantes pour te rendre hommage et te remercier pour toute l'aide durant tout le parcours d'internat et lors de la préparation de ce mémoire.*

*Ton charisme et ta forte personnalité m'ont toujours inspiré.*

*Merci infiniment pour tous les agréables moments qu'on a passé ensemble.*

*Je te dédie ce modeste travail à travers lequel je t'exprime mon grand respect et mon profond amour.*

*Je prie le bon dieu pour préserver ta santé et pour que notre amitié durera éternellement.*

*A MES CHER(E)S AMI (E)S*

*Hind Ouhaddouch, Safia Bouaachra, Siham Houari,  
Youness Mechal, Tarik Oubejja, Zineb Bouchareb, Fouzia Mamouch,  
Wafaa Enneffah, Adnane El Wartiti, Siham Lkhoyali,  
Meryem Ait El Haj, Brahim Mojemii, Sara Rharrit,  
Mustapha Chachi, Najlae Achach, Ghizlane Chana...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères  
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes  
pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.  
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous  
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail  
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous les internes de ma promotion  
À tous ceux qui ont participé de loin ou  
De près à la réalisation de ce travail.  
À tous ceux ou celles qui me sont chers  
Et que j'ai omis involontairement de citer.  
À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager  
les gens et de diminuer leurs souffrances.  
À tous les malades... que dieu nous aide à apaiser  
vos souffrances*



# *Remerciements*

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur le Professeur Yahia CHERRAH*

*Professeur de Pharmacologie*

*Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse.*

*Nous avons toujours été inspirés par votre sagesse, votre rigueur  
scientifique et l'extrême sérieux qui vous caractérisent.*

*Votre amour et votre passion aux sciences du médicament se  
transmettaient toujours à travers vos cours.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde  
gratitude et notre grande estime.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE*

*Madame le Professeur Bouchra MEDDAH*

*Professeur de pharmacologie*

*Votre confiance en moi et votre soutien étaient  
les éléments motivateurs pour mon travail de thèse.*

*Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité  
et pour votre compréhension.*

*Je vous suis très reconnaissante pour votre soutien, vos compétences et  
votre rigueur scientifique, dans l'élaboration de ce travail.*

*Veillez accepter Madame, l'expression  
de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*Madame le Professeur Rachida SOULAYMANI BENCHEIKH*  
*Professeur de pharmacologie*

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve  
de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Votre compétence, votre gentillesse et surtout votre rigueur  
scientifique nous ont toujours marqué*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma grande  
admiration et mes sincères respects.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Madame le Professeur Maria El Kababri*

*Professeur de pédiatrie*

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie  
de siéger juge de mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma grande estime  
et ma profonde considération.*

*Puisse dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,  
bonheur et prospérité.*

*A tous ceux qui ont participé à l'élaboration  
de ce travail en particulier :  
A Madame Rajae BENKIRANE*

*Vous m'avez accueillie lors de vos réunions  
avec une très grande sympathie*

*Je ne me suis jamais sentie étrangère à l'équipe  
du centre de pharmacovigilance*

*Je vous remercie particulièrement pour votre gentillesse  
et pour vos précieux conseils qui m'ont aidé  
à l'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime  
et ma considération.*

*A My ELhassan Elkārimi*

*Je vous remercie infiniment pour votre grande aide  
et votre soutien dans l'élaboration de ce travail.*

*Votre sympathie et votre gentillesse m'ont poussé  
à avancer dans mon sujet*

*Veillez accepter l'expression de mes sincères remerciements.*

*A toute l'équipe du Centre de Pharmacovigilance*

*Je vous remercie infiniment pour votre chaleureux  
accueil Lors des staffs*

*Je le dirais et je ne cesserai de le dire vous m'avez toujours  
considérée comme membre de votre équipe*

*Vos conseils m'ont été d'une grande aide  
pour avancer dans mon travail*

*Veillez trouver ici l'expression de mon respect et mon estime.*

*Puisse dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,  
bonheur et prospérité.*

*A madame Hafsa Bechar*

*Je vous remercie particulièrement pour toute votre  
aide et votre soutien dans l'élaboration de ce travail*

*Sans vous, ce travail n'aura jamais vu le jour*

*Votre disponibilité, votre compétence et votre rigueur m'ont permis  
d'avancer sans faute dans la réalisation de mon mémoire.*

*Je ne pourrai vous exprimer l'immense respect  
et la profonde admiration que je vous dois*

*Vous avez marqué mon parcours*

*Veillez trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements*

*Puisse dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,  
bonheur et prospérité.*

*A tous ceux qui ont participé à l'élaboration  
de ce travail en particulier :*

*Au personnel médical et paramédical  
du Service des archives de l'INO*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*Aux médecins et infirmiers de l'hôpital de jour  
et du Service d'Oncologie Médicale*

*Pour votre accueil dans votre service.*

*Nous avons beaucoup appris et avons apprécié de travailler  
avec chacun d'entre vous.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>1. GENERALITES SUR LE CANCER</b> .....	4
1.1. Bases moléculaires du cancer .....	5
1.2. Caractéristiques de la cellule cancéreuse .....	6
1.3. Causes du cancer .....	6
<b>2. TRAITEMENTS DES CANCERS</b> : .....	8
2.3.1. Médicaments cytotoxiques: .....	10
2.3.1.1. Principe : .....	10
2.3.1.2. Classification des agents cytotoxiques : .....	10
2.3.1.3. Inhibition de la synthèse de l'ADN : .....	10
a. Antimétabolites : .....	10
b. Inhibiteurs des enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN : .....	11
2.3.1.4. Interaction avec l'ADN : .....	11
a. Agents alkylants : .....	11
b. Agents scindants : .....	12
c. Agents intercalants : .....	12
2.3.1.5. Interaction avec des protéines et des enzymes : .....	13
a. Alcaloïdes de la pervenche : .....	13
b. Taxanes : .....	13
2.3.2. Thérapies ciblées : .....	14
2.3.2.1. Principe : .....	14
2.3.2.2. Classification : .....	15
a. Blocage des ligands des récepteurs membranaires : .....	15
b. Blocage des récepteurs membranaires : .....	16
c. Désactivation des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) : .....	16
2.3.3. Hormonothérapie : .....	17

2.3.4. Immunothérapie :	18
3. Effets indésirables médicamenteux des anticancéreux:	19
3.1.1. Toxicité digestive :	19
3.1.1.1. Nausées/Vomissements :	20
a. Définition :	20
b. Facteurs favorisants :	21
c. Physiopathologie :	22
3.1.1.2. Diarrhée :	22
a. Définition :	22
b. Facteurs favorisants :	23
c. Physiopathologie :	23
3.1.1.3. Constipation :	24
a. Définition :	24
b. Facteurs favorisants :	24
c. Physiopathologie :	24
3.1.1.4. Mucite :	25
a. Définition :	25
b. Facteurs favorisants :	25
c. Physiopathologie :	26
3.1.1.5. Dysgueusies:	26
3.1.2. Toxicité hématologique:	26
3.1.2.1. Neutropénie :	27
a. Définition :	27
b. Facteurs favorisants :	27
3.1.2.2. La thrombopénie :	28
a. Définition :	28
b. Facteurs favorisants :	29
3.1.2.3. Anémie :	29
a. Définition :	29

b. Facteurs favorisants :	30
c. Physiopathologie :	30
3.1.3 Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne :	30
3.1.3.1 Alopecie :	31
a. Définition :	31
b. Facteurs favorisants :	31
3.1.3.2 Toxicité unguéale :	32
3.1.3.3 Toxicité cutanée :	32
3.1.4 Toxicité gonadique :	33
3.1.4.1 Diminution de la fertilité :	33
a. Chez l'homme :	33
b. Chez la femme :	34
3.1.4.2 Trouble de la libido :	34
3.1.4.3 Contraception :	34
3.1.5 Syndrome de lyse tumorale :	34
a. Définition :	34
b. Diagnostic :	35
3.2. Les effets indésirables médicamenteux spécifiques :	35
3.2.1. Toxicité cardiaque :	35
3.2.2. Toxicité pulmonaire :	37
3.2.3. Toxicité hépatique :	38
3.2.4. Toxicité rénale :	38
3.2.4.1. Rétention hydrique :	38
3.2.4.2. Néphrotoxicité :	38
3.2.4.3. Toxicité vésicale :	39
3.2.5. Neurotoxicité :	40
3.2.5.1. Manifestations neurologiques centrales :	40
3.2.5.2. Manifestations neurologiques périphériques :	40
3.2.6. Ototoxicité :	41

3.2.7. Extravasation :	41
3.2.8. Complications articulaires :	42
3.2.9. Réactions allergiques :	42
3.2.10. Cancer secondaire :	43
4. PHARMACOVIGILANCE ET CANCEROLOGIE :	44
4.1. Définitions et concepts clés :	44
4.1.1. Définition de la pharmacovigilance :	44
4.1.2. Définition d'un évènement indésirable :	45
4.1.3. Définition d'un effet indésirable médicamenteux :	45
4.2. Méthodes de pharmacovigilance :	48
4.2.1 Notification spontanée :	48
4.2.2 Pharmaco-épidémiologie :	49
4.3. Etude d'imputabilité en pharmacovigilance :	51
4.3.1 Définition :	51
4.3.2 Différentes approches :	51
4.3.2.1 Jugement d'expert :	52
a. Démarche diagnostique :	52
b. Démarche multiple :	52
c. Démarche consensuelle :	53
4.3.2.2 Approches de types algorithmiques :	53
a. Séquence temporelle entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement indésirable / Délai de survenue :	54
b. Evolution de l'effet :	54
c. Réadministration du médicament :	54
d. Autres causes connues de l'évènement :	54
e. Symptomatologie clinique :	54
f. Tests spécifiques fiables :	55
g. Facteurs favorisants (terrain) :	55
h. Notoriété :	55
4.3.2.3 Approches probabilistes dérivées du théorème de Bayes :	55

4.4.1 Méthodes d'imputabilités :	58
4.4.1.1 Méthode Française d'imputabilité réactualisée :	59
a. Imputabilité intrinsèque :	60
b. Imputabilité extrinsèque :	64
4.4.1.2 Méthode d'imputabilité selon OMS-UMC :	64
4.4.1.3 La méthode Naranjo :	67
4.4.2 Organisation de la pharmacovigilance en France :	69
4.4.3 Organisation de la pharmacovigilance au Maroc :	71
a. Historique :	71
b. Le système national de pharmacovigilance :	72
c. Organigramme du système Marocain de pharmacovigilance :	76
4.4.4 Place de la pharmacovigilance en cancérologie :	77
a. L'effet indésirable médicamenteux : spécificité en oncologie :	77
b. L'intérêt de l'application de la pharmacovigilance en cancérologie :	78
<b>MATERIELS ET METHODES</b> :	79
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :	80
II. TYPE DE L'ETUDE :	80
III. MODALITES DE RECUEIL DES INFORMATIONS :	80
IV. CRITERE D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	81
V. EXPLOITATION DES DONNEES :	81
VI. METHODES STATISTIQUES :	82
<b>RESULTATS</b> :	83
I. DESCRIPTION DE L'ETUDE :	84
II. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE :	84
III. DONNEES SUR LE CANCER :	88
1. Localisation :	88
2. Type histologique :	89
3. Métastase :	90

IV. DONNEES SUR LE TRAITEMENT THERAPEUTIQUE : .....	91
1. Chimiothérapie anticancéreuse et RCC :.....	91
2. Protocole thérapeutique : .....	91
V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES TOXICITE OBSERVEES CHEZ LA POPULATION DE L'ETUDE :.....	94
1. Toxicités communes:.....	94
1.1.Toxicité digestive :.....	95
1.2.Toxicité hématologique :.....	100
1.3.Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne : .....	104
1.4.Toxicité gonadique :.....	108
1.5. Syndrome de lyse tumorale : .....	109
2. Toxicités spécifiques : .....	110
2.1 Neurotoxicité périphériques : .....	110
2.2 Toxicité cardiaque :.....	114
2.3 Ototoxicité : .....	116
2.4 Toxicité rénale : .....	117
2.5 Réactions allergiques : .....	119
3. Autres effets indésirables médicamenteux :.....	121
VI. SCORE D'IMPUTABILITE : .....	122
<b>Discussion</b> .....	125
<b>Perspective</b> .....	133
<b>Les limites de l'étude</b> .....	137
<b>Conclusion</b> .....	139
<b>Résumés</b>	
<b>Annexes</b>	
<b>Bibliographie</b>	

*Listes des abréviations,  
tableaux et figures*

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ASH</b>	: American Society of Hematology
<b>ATU</b>	: autorisation temporaire d'utilisation
<b>AUC</b>	: Air Sous la Courbe
<b>BNPV</b>	: Base Nationale de Pharmacovigilance
<b>CAPM</b>	: Centre Antipoison et de Pharmacovigilance Marocain
<b>CBPC</b>	: Cancer Bronchique à petite cellule
<b>CCI</b>	: Carcinome canalaire infiltrant
<b>CE</b>	: Carcinome épidermoïde
<b>CNPV</b>	: Centre National de PharmacoVigilance
<b>CoPath</b>	: Collège Français des Pathologistes
<b>CRPV</b>	: Centre Régionaux de PharmacoVigilance
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>EI</b>	: Evènement indésirable
<b>EIM</b>	: Effet indésirable médicamenteux

<b>ESMO</b>	: European Society for Medical Oncology
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>ICH</b>	: International Conference on harmonisation
<b>ICSR</b>	: Individual Case Safety Report, Observation Individuelle d'Effet Indésirable
<b>INO</b>	: Institut National d'Oncologie
<b>ISOO</b>	: International Society of Oral Oncology
<b>ITK</b>	: Inhibiteurs de la tyrosine kinase
<b>LA</b>	: Leucémie aigue
<b>LMNH</b>	: Lymphome malin non Hodgkinien
<b>MDH</b>	: Maladie de Hodgkin
<b>NCI</b>	: National Cancer Institute
<b>NVCI</b>	: Nausées et Vomissements Chimio-Induits
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PSUR</b>	: Periodic Safety Update Report, rapport périodique de sécurité
<b>RCP</b>	: résumé des caractéristiques des produits
<b>RCRC</b>	: Registre des Cancers de la Région de la Grande Casablanca
<b>SLT</b>	: Syndrome de lyse tumoral
<b>UCNT</b>	: Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type
<b>UMC</b>	: Upssalla Monitoring Centre

## INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b>	Les médicaments cytotoxiques dits « antimétabolites ».	<b>10</b>
<b>Tableau II</b>	Les inhibiteurs des topoisomérasés.	<b>11</b>
<b>Tableau III</b>	Les médicaments cytotoxiques dits « alkylants ».	<b>12</b>
<b>Tableau IV</b>	Les anthracyclines.	<b>12</b>
<b>Tableau V</b>	Les poisons du fuseau mitotiques.	<b>13</b>
<b>Tableau VI</b>	Différents grades des nausées et des vomissements selon l’OMS.	<b>21</b>
<b>Tableau VII</b>	Cytotoxiques et risque émétisant.	<b>21</b>
<b>Tableau VIII</b>	Sévérité de la diarrhée.	<b>23</b>
<b>Tableau IX</b>	Sévérité de la constipation.	<b>24</b>
<b>Tableau X</b>	Intensité de la mucite.	<b>25</b>
<b>Tableau XI</b>	Toxicité des anticancéreux sur la lignée blanche.	<b>27</b>
<b>Tableau XII</b>	Différents grades de la thrombopénie selon l’OMS.	<b>28</b>
<b>Tableau XIII</b>	Différents grades de l’hémorragie selon l’OMS.	<b>28</b>
<b>Tableau XIV</b>	Différents grades de l’anémie selon l’OMS.	<b>29</b>
<b>Tableau XV</b>	Différents grades de l’alopécie selon l’OMS.	<b>31</b>
<b>Tableau XVI</b>	Cytotoxiques et risque alopeciant	<b>32</b>
<b>Tableau XVII</b>	Différents grades de la toxicité cutanée selon l’OMS.	<b>33</b>
<b>Tableau XVIII</b>	Définition du SLT confirmé par laboratoire et du SLT confirmé par diagnostic clinique élaborée par Cairo et Bishop	<b>35</b>
<b>Tableau XIX</b>	Différents grades de la toxicité cardiaque selon l’OMS.	<b>36</b>
<b>Tableau XX</b>	Différents grades de la toxicité pulmonaire selon l’OMS.	<b>37</b>
<b>Tableau XXI</b>	Différents grades de la toxicité hépatique selon l’OMS.	<b>38</b>

<b>Tableau XXII</b>	Différents grades de la toxicité rénale selon l’OMS.	<b>39</b>
<b>Tableau XXIII</b>	Différents grades de la toxicité neurologique centrale selon l’OMS.	<b>40</b>
<b>Tableau XXIV</b>	Différents grades de la toxicité neurologique périphérique selon l’OMS.	<b>41</b>
<b>Tableau XXV</b>	Liste de quelques agents vésicants et irritants.	<b>42</b>
<b>Tableau XXVI</b>	Les différentes approches employées en imputabilité.	<b>57</b>
<b>Tableau XXVII</b>	Répartition des différentes méthodes d’imputabilité en fonction des pays.	<b>59</b>
<b>Tableau XXVIII</b>	Table de décision des critères chronologiques.	<b>61</b>
<b>Tableau XXIX</b>	Table de décision des critères sémiologiques.	<b>62</b>
<b>Tableau XXX</b>	Score d’imputabilité intrinsèque.	<b>63</b>
<b>Tableau XXXI</b>	Combinaison des critères de la méthode OMS-UMC.	<b>66</b>
<b>Tableau XXXII</b>	Le questionnaire de Naranjo.	<b>67</b>
<b>Tableau XXXIII</b>	Caractéristiques des méthodes d’imputabilité les plus usuelles.	<b>68</b>
<b>Tableau XXXIV</b>	Les différents protocoles thérapeutiques de l’étude.	<b>92</b>
<b>Tableau XXXV</b>	les scores d’imputabilités retrouvés dans notre étude.	<b>123</b>
<b>Tableau XXXVI</b>	Prise en charge des EIM fréquemment observés avec les anticancéreux.	<b>135</b>

## INDEX DES FIGURES

<b>Figure 1</b>	Bases moléculaires de la cancérogénèse, CoPath, 2011-2012.	<b>5</b>
<b>Figure 2</b>	Classification des cytotoxiques en fonction de leur site d'action.	14
<b>Figure 3</b>	Mécanisme d'action du <i>bévacizumab</i> .	15
<b>Figure 4</b>	Mécanisme d'action du <i>trastuzumab</i> .	16
<b>Figure 5</b>	Mécanisme d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase.	16
<b>Figure 6</b>	Organisation de la pharmacovigilance en France.	71
<b>Figure 7</b>	Organigramme du système marocain de pharmacovigilance.	76
<b>Figure 8</b>	Répartition de la population de l'étude par sexe.	84
<b>Figure 9</b>	Répartition des patients de l'étude par tranche d'âge.	85
<b>Figure 10</b>	Répartition des différentes catégories d'antécédents de la population de l'étude	86
<b>Figure 11</b>	Les différentes comorbidités retrouvées dans la population de l'étude.	87
<b>Figure 12</b>	Répartition des différents cancers par localisation.	88
<b>Figure 13</b>	Les différents types histologiques de la population d'étude	89
<b>Figure 14</b>	Répartition des patients selon la présence ou l'absence de métastases.	90
<b>Figure 15</b>	Répartition des patients selon la thérapie adoptée.	91
<b>Figure 16</b>	Répartition des différentes toxicités communes rapportées dans les notifications.	94
<b>Figure 17</b>	Répartition des EIM de la toxicité digestive.	95
<b>Figure 18</b>	Répartition des EIM de la toxicité digestive chez la population de l'étude.	96
<b>Figure 19</b>	Différents grades des nausées et vomissements en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	97
<b>Figure 20</b>	Répartition des grades de la mucite en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	98
<b>Figure 21</b>	Répartition des grades de la diarrhée en fonction des protocoles thérapeutiques les plus impliqués.	99
<b>Figure 22</b>	Les grades de la constipation en fonction des protocoles thérapeutiques.	100
<b>Figure 23</b>	Répartition des EIM formant la toxicité hématologique.	101
<b>Figure 24</b>	Répartition des effets indésirables hématologiques dans la population de l'étude.	101

<b>Figure 25</b>	Répartition des différents grades de la neutropénie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	102
<b>Figure 26</b>	Répartition des grades de l'anémie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	103
<b>Figure 27</b>	Répartition des EIM de la toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.	104
<b>Figure 28</b>	Répartition des patients présentant des EIM liés à toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.	105
<b>Figure 29</b>	Répartition des différents grades de l'alopecie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	106
<b>Figure 30</b>	Les grades du syndrome mains-pieds en fonction du protocole thérapeutique.	107
<b>Figure 31</b>	Répartition des EIM de la toxicité gonadique.	108
<b>Figure 32</b>	Répartition des EIM de la toxicité gonadique dans la population de l'étude.	109
<b>Figure 33</b>	Répartition des différentes toxicités spécifiques.	110
<b>Figure 34</b>	Répartition des différents EIM représentant les manifestations neurologiques centrales.	111
<b>Figure 35</b>	Répartition des manifestations neurologiques périphériques décrites dans notre population.	112
<b>Figure 36</b>	Répartition des grades de fourmillement en fonction de certains protocoles thérapeutiques.	113
<b>Figure 37</b>	Répartition des effets indésirables cardiaques.	114
<b>Figure 38</b>	Répartition des effets indésirables cardiaques dans la population de l'étude.	115
<b>Figure 39</b>	Répartition des grades des douleurs thoraciques en fonction des protocoles thérapeutiques.	116
<b>Figure 40</b>	Répartition des effets indésirables formant la toxicité rénale.	117
<b>Figure 41</b>	Répartition des effets indésirables rénaux retrouvée dans la population de l'étude.	118
<b>Figure 42</b>	Répartition des différents événements allergiques.	119
<b>Figure 43</b>	Répartition des réactions allergiques dans la population de l'étude.	120
<b>Figure 44</b>	Répartition des différents EIM.	121
<b>Figure 45</b>	Répartition des différents EIM dans la population de l'étude.	122



*Introduction*

Le cancer constitue de plus en plus, un problème majeur de santé publique, on note une augmentation continue des taux de mortalité et d'incidence aux cours des dernières décennies, alors que la mortalité liée, par exemple, aux maladies de l'appareil circulatoire, est en diminution sensible.

En effet les dernières statistiques mondiales estiment à **14,1** millions le nombre de nouveaux cas et à **8,2** millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à **12,7** millions et **7,6** millions en 2008, respectivement [1].

Au Maroc, il est responsable de **56%** de la morbidité liées aux maladies chroniques ; un total de **2473** nouveaux cas du cancer ont été enregistré à Rabat durant la période 2006-2008[2].

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation).

Ce que l'on sait sur les causes du cancer provient d'une part de l'étude de l'évolution du cancer dans les populations humaines et, d'autre part, de l'observation des processus d'induction de tumeurs chez l'animal de laboratoire traité par des agents cancérogènes.

Pour beaucoup de cancers, plus le diagnostic est fait tôt, moins les traitements sont lourds et meilleures sont les chances de guérison. Le but du dépistage alors est d'essayer de détecter un cancer avant même qu'il ne se soit manifesté par un signe comme une tuméfaction anormale, un trouble de fonctionnement du corps, une perte de poids...

Le cancer du sein, par exemple, est un cancer qu'il importe de diagnostiquer tôt. C'est possible en particulier grâce au dépistage par mammographie. On estime ainsi que plus de 3000 vies pourraient être sauvées chaque année en France si toutes les femmes de 50 à 74 ans participaient au programme de dépistage organisé du cancer du sein [3]. Pour le cancer colorectal, le bénéfice du diagnostic précoce est particulièrement important, ainsi lorsque ce cancer est dépisté et traité à un stade précoce, on en guérit dans neuf cas sur dix : le taux de survie 5 ans après le diagnostic est alors de 94% [4].

La chirurgie, la chimiothérapie anticancéreuse, les thérapies ciblées, la radiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie, seuls ou associés entre eux, constituent les principaux traitements.

Le but recherché n'est pas de soumettre le malade au plus grand nombre de traitements possible, mais de définir pour lui le traitement le mieux adapté à son cas, c'est-à-dire celui qui a le plus de chances d'obtenir de bons résultats avec le moins de séquelles possible.

La chimiothérapie anticancéreuse basée sur l'utilisation de médicaments de différents modes d'action, occupe une place importante dans l'éventail thérapeutique cancérologique, elle participe aujourd'hui aux phases initiales du traitement notamment en association avec la radiothérapie. Par ailleurs elle a transformé radicalement le pronostic d'un certain nombre d'affections tumorales particulièrement chimiosensibles. Cependant l'utilisation de ces anticancéreux est systématiquement accompagnée de nombreux effets indésirables médicamenteux (EIM).

La connaissance de ces EIM est essentielle car la chimiothérapie anticancéreuse est souvent mal perçue par les complications qu'elle entraîne : nausées, vomissements, fatigue, chute temporaire des cheveux (alopécie) ; d'où l'importance de la pharmacovigilance en termes de protection de la santé publique ; notamment en cancérologie. Cette discipline recouvre l'ensemble des activités ayant pour objet la détection, l'évaluation, la prévention et la minimisation du risque médicamenteux.

Dans ce sens, nous avons jugé intéressant d'étudier le rôle incontournable de la pharmacovigilance en cancérologie.

Notre travail sera organisé en deux parties :

- **Partie théorique :** Cette partie comprendra toutes les définitions liées à la pharmacovigilance, son organisation, sa spécificité et sa méthodologie.
- **Partie pratique :** Cette partie sera réservée à notre travail qui porte sur la notification et l'étude d'imputabilité des différents événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments anticancéreux, observés chez des patients admis à l'Institut National d'Oncologie de Rabat entre Février et Juin 2014. Ce travail est réalisé en collaboration avec le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

## 1. GENERALITES SUR LE CANCER

Le cancer est une maladie génétique de la cellule puisque les pathologies tumorales sont caractérisées par l'accumulation d'anomalies chromosomiques et/ ou génétiques qui sont responsables du passage d'un état normal à un état tumoral. Les altérations sont globalement de deux types : il s'agit soit de mutations ponctuelles, soit de remaniements chromosomiques. Elles peuvent être acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN lors de la division cellulaire ou bien être induites par des agents mutagènes. Ce sont des mutations somatiques car acquises au cours de la vie et n'étant transmises qu'aux cellules qui en descendent (clone de cellules).

La cellule est dotée de systèmes de réparation de l'ADN qui lui permettent de limiter l'accumulation de ces altérations. En cas d'accumulation de ces accidents génétiques, la cellule est dotée d'un autre système pouvant induire sa mort, c'est le mécanisme de l'apoptose. Mais les cellules peuvent échapper à l'apoptose et ainsi conserver les mutations et devenir tumorales. Il faut noter que toutes les altérations qui surviennent dans une cellule ne vont pas nécessairement être impliquées dans le processus tumoral : les mutations doivent survenir dans des gènes dont le produit participe à une, voire à des voies cellulaires impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la différenciation, etc... [5].

### 1.1. Bases moléculaires du cancer

Un néoplasme est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire (figure 1).

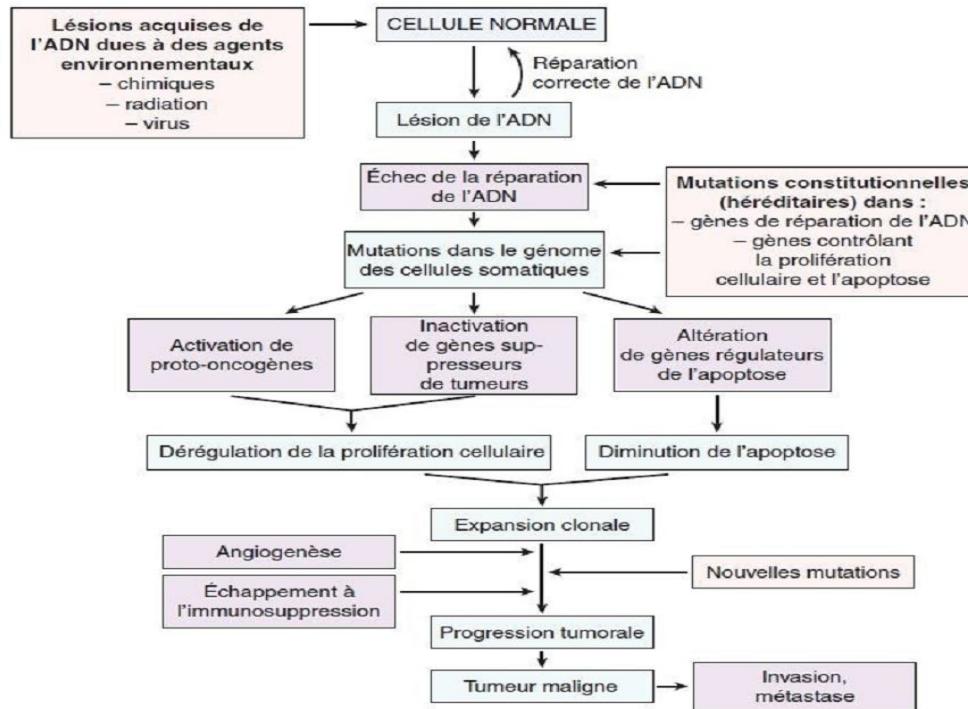


Figure1 : Bases moléculaires de la cancérogénèse, CoPath, 2011-2012.

Dans la cellule cancéreuse, il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- Activation de voies stimulatrices ;
- Suppression de voies inhibitrices.

## 1.2. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

1. Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenant de l'environnement ;
2. Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs ;
3. résistance à l'apoptose ;
4. Prolifération illimitée (perte de la sénescence) ;
5. Capacité à induire l'angiogenèse ;
6. Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.

Ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multi-étapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre. Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

## 1.3. Causes du cancer

De nombreuses études épidémiologiques sur les causes des cancers sont effectuées chaque année dans le monde, en effet l'association causale entre la consommation d'alcool et les cancers buccaux, œsophagiens, hépatiques, et autres, a été clairement établie, par le biais d'études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes menées dans plusieurs populations ayant des niveaux de consommation différents [6]. Le risque est lié de manière linéaire à la consommation quotidienne moyenne.

L'OMS a identifié la consommation de tabac comme la première cause de décès évitable dans le monde [7]. Le tabagisme provoque le cancer du poumon et d'autres organes, et constitue la cause environnementale de cancer la plus étudiée.

Les premiers rapports d'associations entre le risque de cancer et certaines professions sont apparus au 18<sup>ème</sup> siècle (cancer du scrotum chez les ramoneurs [8]) et au 19<sup>ème</sup> siècle (cancer de la vessie chez les ouvriers exposés aux colorants [9]). Le cancer lié aux expositions professionnelles affecte souvent les poumons, mais aussi la peau, les voies urinaires, la cavité nasale et la plèvre.

Les facteurs environnementaux au sens Large sont impliqués dans le développement de la majorité des cancers chez l'homme [10].

L'alimentation également a une influence majeure sur le cancer, en effet un régime alimentaire de type occidentale (nourriture hautement calorique riche en graisses et protéines animales), souvent combiné à un mode de vie sédentaire et donc à un déséquilibre énergétique, augmente le risque de cancer du côlon, du sein, de la prostate et de l'endomètre, entre autres [11, 12,13] .

L'immunodépression continue du système immunitaire, l'exposition prolongée aux rayonnements, certains agents antinéoplasiques sont tous des facteurs de risque qui influencent l'incidence du cancer.

## 2. TRAITEMENTS DES CANCERS :

Traiter un cancer consiste à éliminer la tumeur et à supprimer les cellules cancéreuses.

Les traitements du cancer ont pour but de :

- Guérir le patient ;
- Réduire le risque de récurrence ;
- Augmenter la durée de vie ;
- Améliorer la qualité de vie.

Ces objectifs varient selon le type de cancer et son stade d'évolution.

Il existe différents types de traitements (chirurgie, chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie...) qui peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux.

Une nécessité dans les traitements du cancer : **la pluridisciplinarité**.

La recherche du meilleur traitement est le fruit d'une concertation pluridisciplinaire dans une équipe thérapeutique associant des médecins de disciplines différentes (oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomo-pathologistes, biologistes...). Ainsi, peut être défini le choix des meilleures modalités de traitement.

### 2.1. Chirurgie :

Consiste en l'ablation chirurgicale de la tumeur et, éventuellement, de ses extensions. Les cancers sont fréquemment traités par la chirurgie. Elle impose souvent d'enlever non seulement la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur et les ganglions voisins. Cette exérèse large, destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse, est la condition essentielle de la guérison.

La chirurgie peut être curative, conservatrice ou radicale (non conservatrice) ou radicale avec réparation. Elle peut être palliative.

## 2.2. Radiothérapie/Curiethérapie :

La radiothérapie est un traitement par diverses sources radioactives et modalités de rayonnement à haute énergie et à des rayonnements de type gamma.

Elle peut être utilisée comme traitement initial pour des tumeurs malignes comme celles du col utérin, de la sphère Oto-Rhino- Laryngologique (larynx, pharynx), de l'œsophage, du rectum, ainsi que celles de la prostate, du testicule, de la peau et de certaines localisations osseuses.

Différente de la radiothérapie, où la source radioactive est dirigée sur la tumeur à partir de l'extérieur du corps, la curiethérapie implique le positionnement précis des sources de rayonnements directement sur le site de la tumeur cancéreuse.

Les deux principaux types de traitement de curiethérapie en termes de placement de la source radioactive sont interstitielle et endocavitaire.

- La curiethérapie interstitielle : Consiste à implanter dans la tumeur de l'iridium radioactif, ce traitement est utilisé spécifiquement dans les cancers de la peau, de la verge, de l'anus, des oreilles et des lèvres. Il complète aussi l'ablation du sein, pour éviter une récurrence locale.
- La curiethérapie endocavitaire : consiste à placer dans les tumeurs de l'organisme du césium 137 radioactif. Elle est utilisée spécifiquement pour le cancer du col de l'utérus.

## 2.3. Traitement médicamenteux :

Les médicaments anticancéreux comprennent principalement :

- Les cytotoxiques,
- Les thérapies ciblées,
- L'hormonothérapie,
- L'immunothérapie.

### 2.3.1. Médicaments cytotoxiques:

#### 2.3.1.1. Principe :

Les médicaments cytotoxiques agissent en altérant le mécanisme de prolifération de la cellule cancéreuse et en particulier celui de sa production. Toutes les précautions doivent être prises pour épargner le maximum de cellules normales, tout en atteignant le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses.

#### 2.3.1.2. Classification des agents cytotoxiques :

Les agents cytotoxiques induisent une mortalité cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou des protéines nécessaires à la division cellulaire. En fonction de leurs mécanismes et site d'action, les cytotoxiques sont classés comme suit :

#### 2.3.1.3. Inhibition de la synthèse de l'ADN :

##### a. Antimétabolites :

Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile), ou inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique par les antifoliques).

Les antimétabolites	
DCI	Nom de spécialité
<b>Anti pyrimidiques</b>	
<i>Fluorouracile (5-FU)</i>	Pharmauracil <sup>®*</sup>
<i>Capécitabine</i>	Xeloda <sup>®*</sup>
<i>Gemcitabine</i>	Gemzar <sup>®*</sup>
<i>Cytarabine</i>	Aracytine <sup>®*</sup>
<b>Anti puriques</b>	
<i>Mercaptopurine</i>	Purinéthol <sup>®</sup>
<i>Fludarabine</i>	Fludara <sup>®*</sup>
<b>Antifoliques</b>	
<i>Méthotrexate</i>	Méthotrexate <sup>®*</sup>
<i>Pémétrexed</i>	Alimta <sup>®</sup>

\* : Nom de spécialité disponible à l'INO

**Table I : les médicaments cytotoxiques dits « antimétabolites ».**

**b. Inhibiteurs des enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN :****➤ Inhibiteurs des topoisomérases :**

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bicaténares pour séparer les chromosomes avant la mitose

(topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblées par des anticancéreux.

DCI	Nom de spécialité
<b>Les inhibiteurs de la topoisomérase I</b>	
<i>Irinotécan</i>	Campto <sup>®*</sup>
<i>Topotécan</i>	Hycamptin <sup>®</sup>
<b>Les inhibiteurs de la topoisomérase II</b>	
<i>Etoposide</i>	Etoposide Mylan <sup>®*</sup>

\* : Nom de spécialité disponible à l'INO

**Table II : les inhibiteurs des topoisomérases.**

**➤ Inhibiteur de la ribonucléotide réductase : « hydroxyurée » :**

L'*hydroxyurée* ou *hydroxycarbamide* inhibe la ribonucléotide diphosphate réductase qui réduit les ribonucléotides en déoxyribonucléotides qui sont ensuite incorporés dans l'ADN. L'*hydroxyurée* agit essentiellement sur la moelle osseuse et est utilisée dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, elle est bien absorbée par voie orale.

**2.3.1.4. Interaction avec l'ADN :****a. Agents alkylants :**

L'alkylation est l'action de remplacer un hydrogène (proton) par un groupement alkyle. Les alkylants sont extrêmement réactifs et vont produire des lésions covalentes entre les brins d'ADN, ce qui a pour effet d'entraver les processus de réplication et de transcription. De nombreux produits font partie de cette famille. Le tableau III regroupe les agents alkylants les plus employés.

Les alkylants	
DCI	Nom de spécialité
<b>Moutardes à l'azote</b>	
<i>Cyclophosphamide</i>	Endoxan <sup>®*</sup>
<i>Ifosfamide</i>	Holoxan <sup>®*</sup>
<b>Dérivés du Platine</b>	
<i>Carboplatine</i>	Caboplatine <sup>®*</sup>
<i>Cisplatine</i>	Ceplatin <sup>®*</sup>
<i>Oxaliplatine</i>	Eloxatine <sup>®*</sup>
<b>Nitrosourées</b>	
<i>Carmustine</i>	Bicnu <sup>®</sup>

\* : Médicaments disponible à l'INO

**Tableau III : les médicaments cytotoxiques dits « alkylants ».**

#### **b. Agents scindants :**

Le principal médicament scindant est la *bléomycine*. C'est un antibiotique.

La Bléomycine en présence d'oxygène, de fer et d'agent réducteur (type fonction SH) provoque la formation de radicaux libres qui induisent de multiples cassures de l'ADN.

#### **c. Agents intercalants :**

Les médicaments intercalants se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Ce complexe concoure au blocage de la transcription. Les deux chefs de file de cette famille sont l'Adriamycine et la Daunorubicine qui ont donné naissance au groupe des anthracyclines.

Les anthracyclines	
DCI	Nom de spécialité
<i>Doxorubicine</i>	D-rubicin <sup>®*</sup>
<i>Daunorubicine</i>	Cérubidine <sup>®</sup>
<i>Epirubicine</i>	Farmorubicine <sup>®</sup>
<i>Idarubicine</i>	Zavedos <sup>®</sup>

\* Nom de spécialité disponible à l'INO

**Tableau IV : Les anthracyclines.**

### 2.3.1.5. Interaction avec des protéines et des enzymes :

Dans cette catégorie on trouve, les poisons du fuseau mitotique, appelés aussi agents « tubulo-affines », qui agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose.

On dispose de deux familles de produits d'origine naturelle :

- ✓ Les alcaloïdes de la pervenche
- ✓ Les alcaloïdes de l'If ou taxanes

#### a. Alcaloïdes de la pervenche :

Les dérivés alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, se fixent à la  $\beta$ -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' $\alpha$ -tubuline en microtubules : les cellules sont bloquées en métaphase.

#### b. Taxanes :

Les taxanes ont une structure chimique proche de celle des molécules extraites de l'écorce de l'If (*Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*). Ils se fixent aux microtubules et empêchent leur dépolymérisation. Les cellules sont bloquées en métaphase.

Les antimitotiques	
DCI	Nom de spécialité
<b>Les alcaloïdes de la pervenche</b>	
<i>Vinblastine</i>	Oka-vinblastine <sup>®*</sup>
<i>Vincristine</i>	Oka-vincristine <sup>®*</sup>
<i>Vinorelbine</i>	Navelbine <sup>®*</sup>
<b>Les alcaloïdes de l'if (taxanes)</b>	
<i>Paclitaxel</i>	Anzatax <sup>®*</sup>
<i>Docetaxel</i>	Oka-docetaxel <sup>®*</sup>

\*Nom de spécialité disponible à l'INO

**Tableau V : Les poisons du fuseau mitotique.**

Pour récapituler, la figure 2 schématise les différentes classes de cytotoxiques réparties en fonction de leur site d'action :

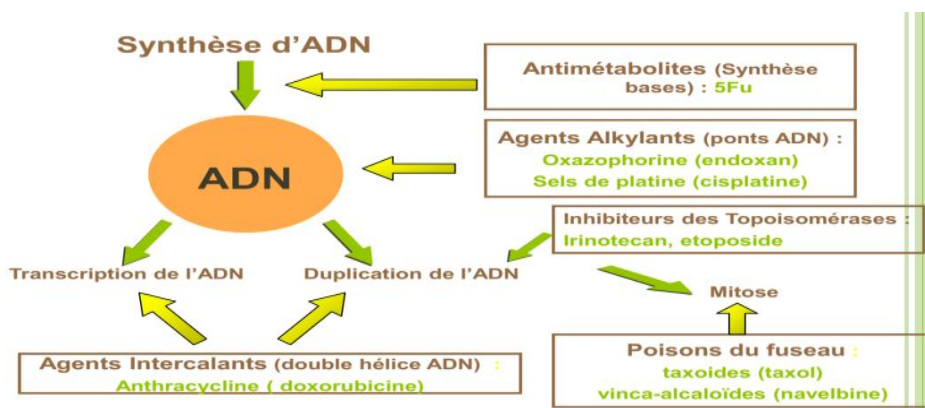


Figure 2 : Classification des cytotoxiques en fonction de leur site d'action.

## 2.3.2. Thérapies ciblées :

### 2.3.2.1. Principe :

Une thérapie ciblée suppose une cible identifiée nécessaire à la croissance sélective de la tumeur, visée par le médicament sans mécanismes compensatoires tumoraux.

A la différence des médicaments cytotoxiques, le concept des thérapies ciblées repose sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse. Le développement de cette classe de produits a été rendu possible par les progrès réalisés dans la compréhension de la machinerie protéique de la cellule. C'est grâce à la modélisation des protéines normales et de leur équivalent « anormal » (qui résulte de certaines mutations) que l'on a pu comprendre le fonctionnement aberrant de la cellule cancéreuse.

D'une manière générale, toutes ces nouvelles thérapeutiques reposent sur les notions de récepteurs (membranaires ou intracytoplasmiques), de ligands, et d'activation des protéines, le plus souvent par phosphorylation via une enzyme appelée kinase.

La fixation d'un ligand (EGF ou « epidermal growth factor » ou VEGF « vascular/endothelial growth factor ») sur son récepteur transmembranaire (EGF-R ou VEGF-R), entraîne une cascade d'activation (par phosphorylation) de protéines partenaires, permettant la transcription de gènes cibles. C'est la transduction du signal. Il s'agit d'un processus universel, dont la dérégulation contribue souvent à la cancérogenèse.

La grande majorité des thérapies ciblées intervient à l'une ou à plusieurs des « étages » de la transduction du signal.

### 2.3.2.2. Classification :

Le mécanisme d'action des thérapeutiques ciblées, fait appel à trois stratégies différentes :

- Blocage des ligands des récepteurs membranaires ;
- Blocage des récepteurs membranaires ;
- Désactivation des récepteurs à activité tyrosine kinase.

#### a. Blocage des ligands des récepteurs membranaires :



Figure 3 : mécanisme d'action du bevacizumab.

Dans cet exemple, le *bevacizumab*, qui est un anticorps monoclonal humanisé, se fixe sur le ligand du VEGF ce qui l'empêche de se fixer sur son récepteur. L'angiogenèse tumorale est bloquée, ce qui régule la vascularisation anarchique de la tumeur.

b. Blocage des récepteurs membranaires :



Figure 4 : mécanisme d'action du trastuzumab.

Dans cet exemple, le *trastuzumab* qui est un anticorps monoclonal humanisé, se fixe sur le récepteur membranaire HER2 (encore appelé Erb-B2). Le signal mitogène médié par la surexpression de HER2 (dans 20% des cancers du sein) est inhibé.

c. Désactivation des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) :

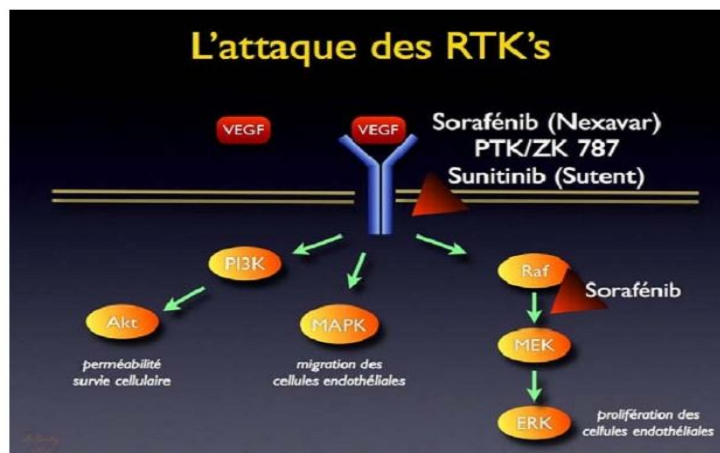


Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Dans cet exemple, le RTK est la cible d'une « petite molécule », (par opposition aux anticorps monoclonaux plus volumineux), qui va se fixer dans le site de l'ATP. Cet ATP est un donneur de phosphate, dont a besoin la kinase pour activer une protéine partenaire. Le *sorafénib*, le *sunitinib*, et d'autres produits de la même classe fonctionnent de cette manière, parfois à plusieurs niveaux en même temps.

Les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of *rapamycin*) sont des inhibiteurs d'une kinase, *rapamycine*, qui joue un rôle central dans la régulation du processus de croissance cellulaire. Les deux molécules immunosuppressives qui appartiennent à ce groupe sont : le *sirolimus* et l'*évérolimus*.

### **2.3.3. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie anticancéreuse exploite l'effet, sur les cancers dits hormonodépendants ou hormonosensibles, de certaines hormones stéroïdiennes. Ainsi, les œstrogènes naturels, secrétés par l'ovaire, ont une influence sur les cancers du sein et de l'utérus, et les androgènes, sécrétés par le testicule, sur le cancer de la prostate. En effet, les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs sensibles aux hormones. Ceux-ci réagissent aux messages hormonaux en déclenchant des divisions cellulaires, donc la croissance de la tumeur.

L'hormonothérapie a pour but de bloquer le signal de prolifération donné par les hormones aux cellules cancéreuses [14].

Dans le cancer du sein, le *tamoxifène*, médicament anti-estrogène, bloque ces récepteurs hormonaux. Il a largement fait ses preuves en évitant les récurrences, notamment chez la femme après la ménopause.

#### **2.3.4. Immunothérapie :**

Le but de ce traitement est de stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Les mécanismes de défense immunitaire sont de mieux en mieux connus et on constate que les tumeurs entourées de nombreuses cellules immunitaires ont un meilleur pronostic. Malheureusement, un nombre trop important de cellules cancéreuses bloquent les mécanismes immunitaires. Une association de chimiothérapie et d'immunothérapie est donc nécessaire [15].

L'interleukine 2 est la plus ancienne molécule employée, elle active les trois grandes classes des cellules tueuses : les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes NK (natural killers), et les macrophages.

#### **2.4. Résistance aux médicaments cytotoxiques :**

La résistance aux cytotoxiques est l'obstacle majeur au traitement de nombreux cancers. Les causes d'échecs des chimiothérapies sont multiples, la principale étant une résistance intrinsèque de la cellule tumorale.

Les tumeurs malignes sont génétiquement instables et peuvent devenir résistantes à des agents initialement efficaces : on observe alors après une phase de régression une recroissance tumorale, dite chimiorésistante nécessitant une nouvelle combinaison thérapeutique.

De nombreux mécanismes interviennent dans la chimiorésistance dont l'amplification du gène MDR (Multi Drug Resistance) induisant un efflux accru par la membrane de nombreux cytotoxiques, la mutation de la p53 inhibant l'apoptose chimio-induite.

Les stratégies de chimiothérapie visant à prévenir la chimiorésistance incluent les associations de drogues aux cibles différentes, l'évaluation de la dose-intensité au début du traitement.

Le phénotype de résistance multidrogue (MDR), qui s'applique aux anthracyclines et aux vincalcaloïdes, avait trouvé son explication avec la caractérisation d'une protéine membranaire, la GP180, qui assure l'expulsion des médicaments hors de la cellule [16].

### **3. Effets indésirables médicamenteux des anticancéreux:**

Les effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses sont nombreux. Les toxicités hématologiques, digestives et cutanéomuqueuses sont fréquentes et altèrent la qualité de vie des patients. Les toxicités d'organe (cardiotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité...) sont spécifiques de certaines classes d'anticancéreux. Toutes sont susceptibles de perturber le contrôle de la maladie et d'altérer la survie du patient.

Une prise en charge optimale de ces effets indésirables reste donc indissociable du traitement anticancéreux.

#### **3.1. Effets indésirables médicamenteux communs :**

Les anticancéreux cytotoxiques sont de part leurs mécanismes d'action antiprolifératifs. Ils affectent également les cellules normales en division et sont donc toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que, la muqueuse du tube digestif, la moelle osseuse, la peau, les phanères et les gonades. Leur toxicité liée à leur effet antiprolifératif est commune à tous les agents cytotoxiques.

##### **3.1.1. Toxicité digestive :**

Les muqueuses digestives sont des tissus à renouvellement rapide et donc sensibles à la majorité des médicaments anticancéreux.

Parmi les troubles digestifs rencontrés, nous insisterons sur les nausées et vomissements, la diarrhée et la constipation. Les troubles au niveau de la bouche sont des effets indésirables médicamenteux fréquents de la chimiothérapie. Il existe plusieurs types de troubles, tels qu'une sensation de bouche sèche, une infection fongique ou virale, une altération ou une modification du goût, des aphtes et la mucite [17].

### 3.1.1.1. Nausées/Vomissements :

#### a. Définition :

- **Nausée** : Il s'agit d'un malaise général avec dégoût de la nourriture, accompagné d'une envie de vomir, parfois associé à une crampe de l'épigastre. Les nausées sont souvent accompagnées de pâleur et de salivation, de sueurs froides, de diarrhée et de tachycardie.
- **Vomissement** : il est question ici du rejet par la bouche du contenu stomacal. Ce rejet actif provient d'un effort qui associe des contractions des muscles de l'abdomen et du diaphragme et des spasmes de l'appareil digestif avec ouverture du cardia.

En cancérologie, les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) représentent un effet secondaire important pouvant influencer la prescription et la poursuite d'une chimiothérapie.

Ces vomissements, en dehors du fait qu'ils fatiguent considérablement les malades, sont à l'origine de déshydratation, de déséquilibre hydro électrolytique et d'anorexie.

Les nausées et vomissements se répartissent en trois catégories :

- **N/V anticipés**: ils surviennent dans les jours ou heures qui précèdent la chimiothérapie. Ils sont le plus souvent liés à l'anxiété du patient ou lorsque la cure précédente s'est accompagnée de symptômes importants;
- **N/V immédiats**: ils surviennent dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie;
- **N/V retardés**: ils surviennent plus de 24 heures après la fin de la chimiothérapie et peuvent persister plusieurs jours.

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé – WHO World Health Organisation) a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions.

De manière générale, les grades 1 montrent un trouble léger, les grades 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades 3 requièrent un traitement, les grades 4 sont des affections sévères nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation. Pour les symptômes cliniques, il existe une graduation très régulière entre les symptômes, le grade 4 traduit souvent des lésions plus ou moins irréversibles.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles

Tableau VI : Différents grades de nausées et vomissements selon l'OMS [18].

**b. Facteurs favorisants :**

Les risques des nausées et des vomissements varient en fonction du patient, mais aussi de la nature même du traitement (associations utilisées, doses...).

Ils sont donc dus :

✓ **Au pouvoir émétique de la chimiothérapie :**

Parmi les chimiothérapies émétisantes, quatre classes se distinguent en fonction de leur pouvoir émétogène.

Risque minime (<10%)	Risque faible (10 à 30%)	Risque modéré (>30%)	Risque élevé (>90%)
<i>Capecitabine</i> <i>Vincristine</i> <i>Vinblastine</i> <i>Vinorelbine</i> <i>Bléomycine</i>	<i>Metothrexate</i> (>100 mg/ m <sup>2</sup> ) <i>Fluorouracile</i> (<1g/m <sup>2</sup> ) <i>Doxorubicine</i> (<20mg/ m <sup>2</sup> ) <i>Gemcitabine</i> <i>Paclitaxel</i>	<i>Cisplatine</i> (<50mg/ m <sup>2</sup> ) <i>Epirubicine</i> <i>Cyclophosphamide</i> (<1500mg/m <sup>2</sup> ) <i>Irinotecan</i> <i>Carboplatine</i>	<i>Cisplatine</i> (>50mg/ m <sup>2</sup> ) <i>Cyclophosphamide</i> (>1500mg/m <sup>2</sup> ) <i>Dacarbazine</i>

Tableau VII : Cytotoxiques et risque émétisant [19].

- ✓ **Au dosage :** L'emploi de hautes doses est plus émétisant que les doses dites standards ou conventionnelles.

- ✓ **Au mode d'administration** : Les injections continues sont en principe mieux tolérées que les bolus. Les administrations sur plusieurs jours déclenchent moins de nausées et vomissements que la même dose de chimiothérapie délivrée sur une seule journée.
- ✓ **Au patient** : le sexe féminin, les sujets jeunes (risque majoré avant 50 ans), les patients anxieux (le stress anticipatoire renforce ces effets secondaires physiques, et réciproquement), les antécédents de vomissements pendant la grossesse, les sujets souffrant de mal des transports, les dégoûts alimentaires avant le traitement, les malades ayant des pathologies associées, enfin les antécédents de vomissements chimio-induits.

### c. Physiopathologie :

Elle n'est que partiellement connue. Le mécanisme le plus probable implique le relargage de neurotransmetteurs émétisants tels que la dopamine, la sérotonine et la substance P qui se lient à différents récepteurs localisés dans l'intestin et le système nerveux central (SNC). La plupart des antiémétiques agissent en se liant par antagonisme sur ces mêmes récepteurs, prévenant ainsi les stimuli émétisants [20].

#### 3.1.1.2. Diarrhée :

##### a. Définition :

La diarrhée se définit par une émission de selles trop abondantes (de poids supérieur à 300g/j) et trop fréquentes (plus de 3 exonérations/j).

La diarrhée est dite aiguë lorsqu'elle dure moins de 14 jours.

Lorsqu'elle persiste plus d'une journée ou qu'elle est accompagnée de fièvre ou de vomissements, il est nécessaire de contacter rapidement un médecin.

On distingue entre :

- ✓ **Les diarrhées précoces** : Surviennent en cours de perfusion et sont prévenues par des injections d'atropine ; c'est le cas de la diarrhée induite par l'*irinotecan*, qui survient habituellement pendant l'injection du produit ou immédiatement après celle-ci et est associée à d'autres symptômes cholinergiques.

- ✓ **Les diarrhées retardées :** Apparaissent 4 à 10 jours après le traitement et dont le mécanisme est principalement sécrétoire, avec une composante exsudative.

<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Aucune	Passagère et <2Jours	Tolérable et >2jours	Intolérable nécessitant un traitement	Avec hémorragie et déshydratation

**Tableau VIII : Sévérité de la diarrhée [18].**

**b. Facteurs favorisants :**

On ne peut pas savoir avec quelle fréquence la diarrhée survient sous traitement.

Cela dépend des médicaments utilisés, du schéma de traitement et des doses administrées.

Cela dépend aussi de la sensibilité individuelle de chacun.

Les chimiothérapies à risque sont surtout les médicaments utilisés dans le traitement des tumeurs digestives : Le *FluoroUracile* (5-FU) et ses dérivés oraux : *TégafurUracile* et la *Capécitabine* mais aussi l'*Oxaliplatine* et l'*Irinotecan*.

Avec l'*Irinotecan*, la diarrhée peut s'accompagner d'un syndrome fébrile, potentiellement sévère et grave, avec neutropénie, nécessitant une hospitalisation d'urgence.

L'hospitalisation est notamment systématique pour toute diarrhée durant plus de 24 heures malgré un traitement anti-diarrhéique efficace [21].

**c. Physiopathologie :**

Les mécanismes précis de la survenue de la diarrhée induite par la chimiothérapie ne sont pas connus avec précision. Les recherches menées jusqu'à présent suggèrent que certains anticancéreux entraînent une diminution des capacités d'absorption de l'intestin ainsi qu'une augmentation de la sécrétion des fluides, d'où l'apparition de la diarrhée. Les médecins s'accordent à dire que ces processus sont liés à plusieurs mécanismes concomitants[22].

**3.1.1.3. Constipation :****a. Définition :**

La constipation est un symptôme, pas une maladie. C'est une « insatisfaction lors de la défécation ».

Elle peut être diversement perçue par le patient : impression d'aller « trop rarement » à la selle, besoin de « pousser », selles « trop peu abondantes » ou « trop dures », incapacité d'aller à la selle au moment souhaité.

La constipation d'origine iatrogène qui implique des cytotoxiques existe, ce sont surtout les vinca-alcaloïdes comme la *vinorelbine* et la *vincristine* qui sont incriminés.

Cette constipation, d'origine neurologique, est dose-dépendante (elle apparaît plutôt à des posologies élevées) et peut survenir entre 2 cycles de chimiothérapie.

Les complications d'une constipation sont le plus souvent locales : douleurs anales, rectorragies, aggravation d'une maladie hémorroïdaire.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Aucune	Minime	Modérée	Sub-occlusion intestinale	Occlusion intestinale

Tableau IX : Sévérité de la constipation [18].

**b. Facteurs favorisants :**

Si la constipation est rarement liée au cytotoxique lui-même, elle est au contraire généralement liée à l'action de traitements utilisés pour éviter les nausées (notamment les sétrons), les antalgiques (dérivés de la morphine) et à tout changement d'alimentation et d'activité physique.

**c. Physiopathologie :**

Il est bien connu que les agents cytotoxiques peuvent induire une diarrhée mais parfois méconnu que certains produits ont un effet neurotoxique sur les plexus mésentériques et provoquent une constipation.

### 3.1.1.4. Mucite :

#### a. Définition :

C'est une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche (mucite buccale ou stomatite) et du tube digestif, mais pouvant être associée à des lésions plus diffuses (muqueuses génitales, conjonctive de l'œil).

L'inflammation de la muqueuse buccale est parfois très invalidante pour le patient et douloureuse dans ses formes les plus sévères.

On la rencontre aussi avec la radiothérapie (radiomucite), mais on s'intéresse ici qu'à la mucite chimio-induite (chimiomucite) [23].

Elle survient 5 à 15 jours après l'administration de la chimiothérapie et se résorbe ensuite progressivement durant la semaine suivante, avec un risque de réapparition avec la poursuite du traitement (au cours d'un nouveau cycle de chimiothérapie par exemple).

Enfin, en cas de mucite importante, les médecins peuvent être amenés à réduire les doses de la chimiothérapie, voire à stopper temporairement le traitement.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pas de modification de la muqueuse buccale	Erythème de la muqueuse buccale	Erythème et douleurs n'empêchant pas l'alimentation	Douleurs rendant l'ingestion des solides impossibles	Douleurs entraînant une impossibilité de manger ou boire

Tableau X : Intensité de la mucite [18].

#### b. Facteurs favorisants :

La mucite est observée avec la plupart des médicaments, mais surtout le *fluorouracile* et ses dérivés, les anthracyclines (*epirubicine*, *idarubicine*, *doxorubicine*), le *cyclophosphamide*, le *docétaxel* et le *méthotrexate*.

Le type, la dose d'agent antimétabolite utilisé et l'état bucco-dentaire du patient jouent un rôle dans la survenue et la gravité des symptômes.

### **c. Physiopathologie :**

Les mucites sont directement dues à l'activité des chimiothérapies.

L'action cytotoxique des médicaments utilisés est très forte sur les cellules épithéliales de l'organisme. La chimiothérapie induit une modification dans le renouvellement de ces cellules, ce qui contribue à altérer l'intégrité des muqueuses de la bouche, allant de l'atteinte superficielle à l'ulcération.

#### **3.1.1.5. Dysgueusies:**

Les patients signalent souvent une modification du goût, parfois très gênante, car retentissant sur l'alimentation. Elle peut perdurer plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie, et contribue aux mauvais souvenirs de celle-ci.

#### **3.1.2. Toxicité hématologique:**

La myélotoxicité est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës liées à la chimiothérapie anticancéreuse [24]. Elle résulte de la destruction des cellules hématopoïétiques en voie de différenciation; les cellules souches totipotentes constituant les réserves médullaires étant épargnées.

Elle est rapidement visible pour les polynucléaires neutrophiles dont la durée de vie est brève (neutropénie). Elle atteint ensuite les plaquettes (thrombopénie) et en dernier lieu les érythrocytes dont la durée de vie est plus longue (anémie).

La toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose-dépendante, sauf pour les nitroso-urées (*carmustine, lomustine, fotémustine*), et les sels de platine (*cisplatine, oxaliplatine, carboplatine*)[17].

La surveillance de la numération formule sanguine est systématique avant et lors de la mise en route du traitement cytotoxique, un bilan sanguin normal est nécessaire à l'instauration de toute chimiothérapie [25]. La survenue d'une toxicité hématologique peut nécessiter d'interrompre ou de reporter le traitement, d'adapter les doses des médicaments ou de recourir à des traitements correcteurs.

**3.1.2.1. Neutropénie :****a. Définition :**

Selon l'OMS, une neutropénie sévère est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou par un taux de polynucléaires neutrophiles compris entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup> avec un risque de chute à moins de 500/mm<sup>3</sup> dans les 48 heures.

Elle s'accompagne d'un risque infectieux dès que les polynucléaires sont inférieurs à 1000/mm<sup>3</sup>, celui-ci étant d'autant plus important que la neutropénie est sévère et prolongée. La survenue d'une fièvre chez un patient traité par chimiothérapie est une urgence médicale en raison du risque de neutropénie fébrile. Elle peut nécessiter une hospitalisation afin de débiter sans délai un traitement anti-infectieux. Lors d'une chimiothérapie le contrôle du grade de la neutropénie s'impose :

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Leucocytes (mm<sup>3</sup>)</b>	>4000	3000-3900	2000-2900	1000-1900	<1000
<b>Polynucléaires neutrophiles (mm<sup>3</sup>)</b>	>2000	1500-1900	1000-1400	500-900	<500

Tableau XI: Toxicité des anticancéreux sur la lignée blanche [18].

**b. Facteurs favorisants :**

La neutropénie constitue la manifestation la plus constante et la plus précoce. Elle survient souvent entre le 8<sup>ième</sup> et le 14<sup>ième</sup> jour suivant l'administration de la chimiothérapie [24].

Au cours d'une chimiothérapie, le risque de survenue d'une neutropénie de grade 4 est lié à plusieurs facteurs, et notamment à la dose de chimiothérapie administrée et à des facteurs individuels liés au patient. Interviennent probablement l'âge du patient, son état général (une dénutrition...), l'intensité des traitements cytotoxiques antérieurs, et des facteurs liés au type tumoral : site de la tumeur, stade d'évolution, envahissement médullaire...

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge > 60 ans, une Pression Artérielle Systolique (PAS) > 90 mmHg, une déshydratation, une maladie bronchique obstructive, un antécédent d'infection fongique [26].

Parmi les médicaments les plus neutropéniants on cite : Le *cyclophosphamide*, la *doxorubicine*, l'*etoposide*, *vincristine*, la *bléomycine*, l'*irinotecan* et le *fluorouracile* [27,28].

### 3.1.2.2. La thrombopénie :

#### a. Définition :

La thrombopénie, favorisant les hémorragies, est menaçante lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 25 000/mm<sup>3</sup>. Elle peut justifier la transfusion de culots plaquettaires [17].

Il est important de surveiller et signaler au médecin les symptômes suivants, qui peuvent faire suspecter une thrombopénie :

- Des saignements anormaux des gencives au brossage des dents (gingivorragies) ;
- Une apparition inhabituelle de petites taches purpuriques, rouges ou mauves sur la peau, notamment des chevilles ;
- Plus rarement, des selles noires et d'odeur fétide, la présence de sang dans les urines ou dans les selles, des vomissements...[29,30].

A l'examen clinique, un purpura de la lèvre ou du voile du palais est un signe très fidèle de thrombopénie sévère.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
>100000/mm <sup>3</sup>	75000- 9900/ mm <sup>3</sup>	50000-74000/ mm <sup>3</sup>	25000-49000/ mm <sup>3</sup>	<25000/ mm <sup>3</sup>

Tableau XII: Différents grades de la thrombopénie selon l'OMS [18].

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Absence d'hémorragie	Pétéchies	Légères perte de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives

Tableau XIII : Différents grades de l'hémorragie selon l'OMS [18].

**b. Facteurs favorisants :**

La thrombopénie apparaît généralement pour des doses importantes de cytotoxiques ou en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire.

Les anticancéreux les plus thrombopéniants sont les Nitroso-urées, le *carboplatine*, la *gemcitabine* et le *cyclophosphamide* à forte dose [24].

Des saignements peuvent survenir sous Inhibiteurs des Tyrosines-Kinases (ITK) et perturber la cicatrisation : *Sorafénib* et *sunitinib* notamment [31,32].

La survenue d'une thrombopénie peut imposer une réduction des doses de chimiothérapies ou un report du traitement.

**3.1.2.3. Anémie :****a. Définition :**

L'anémie est définie par la diminution du taux d'hémoglobine (Hb) en dessous des valeurs normales de **12g/dl** pour la femme et de **13g/dl** pour l'homme.

C'est une complication habituelle chez les patients atteints de cancer.

L'anémie iatrogène induite par les anticancéreux s'observe en général entre le 8<sup>ième</sup> et le 21<sup>ième</sup> jours après le début de la chimiothérapie. La régénération spontanée s'observe en général en 36 jours, mais peut parfois nécessiter plusieurs mois d'autant plus que l'anémie a tendance à devenir plus sévère au fur et à mesure des cycles de chimiothérapie.

Les symptômes classiquement observés dans le « syndrome anémique » chez le patient cancéreux sont, par ordre décroissant de fréquence, une fatigue (78%), une anxiété, un sentiment dépressif, des troubles du sommeil, des nausées, une perte de poids, une perte des cheveux, des troubles de la concentration et des douleurs (42%) [29].

La gravité de l'anémie est évaluée selon le taux d'hémoglobine et classifiée par l'OMS en 4 grades.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
>11g/dl	9,5 à 10,5 g/dl	8 à 9,4 g/dl	6,5 à 7,9 g/dl	<6,5 g/dl

Tableau XIV : Différents grades de l'anémie selon l'OMS [18].

**b. Facteurs favorisants :**

La fréquence des anémies est plus importante lorsque la chimiothérapie comporte des sels de platine. Les cancers bronchiques sont plus souvent accompagnés d'anémie, alors que les cancers du sein et du rectum sont réputés moins anémogènes [33].

Chez les patients présentant une insuffisance médullaire, l'installation de l'anémie est rapide mais survient après la neutropénie et la thrombopénie du fait de la demi-vie plus longue des érythrocytes. Elle s'installe d'autant plus rapidement que la chimiothérapie reçue est lourde. En revanche, l'installation est beaucoup plus progressive dans les hémopathies malignes chroniques d'évolution prolongée avec des traitements moins agressifs.

Dans les deux cas, les mécanismes d'adaptation de l'hématopoïèse font défaut et ne permettent pas d'observer spontanément une remontée rapide de l'hémoglobine.

**c. Physiopathologie :**

Ce phénomène est complexe car les causes de l'anémie dans un contexte de tumeur solide ou d'hémopathie maligne sont multifactorielles et le plus souvent associées [17].

L'anémie chimio-induite, peut être expliquée par trois mécanismes :

- Soit une toxicité médullaire directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires, ce qui est le cas de la plupart des antimétabolites,
- Soit un déficit en érythropoïétine lié à l'insuffisance rénale induite par les sels de platine,
- Soit une anémie hémolytique, ce qui est beaucoup plus rare et observé essentiellement avec les agents alkylants [33].

**3.1.3 Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne :**

Tout comme les muqueuses digestives, les phanères sont des tissus à renouvellement rapide. Visibles et parfois stigmatisantes, les affections cutanéomuqueuses sont souvent difficiles à prévenir et à prendre en charge [17,34].

### 3.1.3.1 Alopécie :

#### a. Définition :

La toxicité des traitements anticancéreux vis-à-vis des follicules pileux peut être à l'origine d'une alopécie. Elle correspond à la chute totale ou partielle des cheveux et/ou des poils, et est réversible dans tous les cas après la fin de la chimiothérapie. C'est un effet indésirable avec un impact psychologique important, souvent mal vécu par les patients ; car il le considère comme une atteinte supplémentaire à leur image corporelle [35].

La chute des cheveux survient généralement vers 2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie, mais peut parfois s'observer dès la première séance. Cette chute se constitue soit brutalement, soit progressivement, d'un cycle sur l'autre. Elle est souvent précédée de douleurs locales, de picotements au niveau du cuir chevelu. Les cils, les sourcils, les poils du nez et des oreilles, peuvent également être atteints [30].

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pas de perte de cheveux	Perte minimale	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible

Tableau XV : Différents grades de l'alopécie selon l'OMS [18].

#### b. Facteurs favorisants :

Toutes les chimiothérapies ne sont pas alopéciantes. Pour certains médicaments, elle est inévitable (Anthracyclines, *cisplatine*, *vinorelbine*), pour d'autres elle est variable selon les individus, le dosage et l'association à une radiothérapie. Même pour les médicaments peu alopéciantes, il s'avère impossible de rassurer complètement les patients sur leurs chances de conserver leurs cheveux.

Grade reflétant l'alopecie	Anticancéreux incriminés
Grade 0 : non alopeciant	<i>Bortézomib</i>
Grade 1 : peu alopeciant	<i>Gemcitabine, sels de platine, fluorouracile</i>
Grade 1-2 : peu à moyennement alopeciant	<i>Bléomycine, métothréxate</i>
Grade 2 : moyennement alopeciant	<i>Cytarabine, irinotecan</i>
Grade 2-3 : moyennement à très alopeciant	<i>Cyclophosphamide, iphosphamide</i>
Grade 3 : très alopeciant	<i>Doxorubicine, paclitaxel, epirubicine</i>

Tableau XVI : Cytotoxiques et risque alopeciant [31].

L'importance de l'alopecie dépend aussi du nombre de cures de chimiothérapie effectuée, de la qualité du cheveu et de l'âge [27].

### 3.1.3.2 Toxicité unguéale :

Les ongles sont souvent fragilisés, cassants pendant une chimiothérapie. Certains médicaments anticancéreux peuvent entraîner une coloration noirâtre des ongles, avec des striations. Le *docétaxel* est à l'origine d'onicholyse, de périonyxis, d'installation progressive, peu esthétiques et parfois très douloureuses, gênantes dans la vie quotidienne [27].

### 3.1.3.3 Toxicité cutanée :

La chimiothérapie anticancéreuse entraîne en général, des modifications de la peau, qui la rendent souvent plus sèche et plus fragile. Le *fluorouracile* et certains de ses dérivés oraux, comme la *capécitabine*, entraînent des manifestations cutanées particulières :

- ✓ Erythrodyesthésie palmoplantaire ou **syndrome « main-pied »** : Qui se caractérise par l'apparition de rougeurs et de paresthésies douloureuses, à type de picotements et de démangeaisons des doigts et des orteils, un érythème palmo-plantaire, d'installation progressive, pouvant évoluer vers une desquamation en doigts de gant, un œdème, ou encore par des scarifications et crevasses très douloureuses.
- ✓ Toxidermie soit d'installation retardée, touchant le visage et surtout les ailes du nez, soit aiguë, en capeline, dans le cas d'un surdosage médicamenteux.
- ✓ Epistaxis légères et des écoulements lacrymaux pouvant évoluer vers des dacryocystites.

- ✓ Assombrissement de la peau ou même une photosensibilisation prolongée [30].

Les traitements les plus photosensibilisants sont : Le *méthotrexate*, le *fluorouracile*, certains vinca-alcaloïdes et certains inhibiteurs de la Tyrosine de la Kinase

Certains anticorps monoclonaux (*cétuximab*, *panitumumab*) sont responsables de réactions très sévères (grades 3 et 4) avec possibles complications infectieuses telles que septicémie ou abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage du pus [17].

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pas de modification cutanée	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération, suintement	Nécrose nécessite une exérèse chirurgicale, dermatite exfoliative

**Tableau XVII : Différents grades de la toxicité cutanée selon l’OMS [18].**

Nous retiendrons parmi les effets indésirables cutanés les plus fréquents : le syndrome mains-pieds, la sécheresse cutanéomuqueuse, la photosensibilisation, mais aussi le retard de cicatrisation des plaies ou encore les réactions d’hypersensibilité cutanée de type Lyell ou Stevens-Johnson.

### 3.1.4 Toxicité gonadique :

Les traitements cytotoxiques bloquent aussi la formation des cellules de la reproduction, à renouvellement rapide.

#### 3.1.4.1 Diminution de la fertilité :

##### a. Chez l’homme :

La chimiothérapie induit un risque d’oligo-asthénospermie, voire d’azoospermie, souvent définitive (stérilité), parfois lentement régressive.

Cet effet secondaire varie en fonction du type de chimiothérapie, des doses utilisées, de l’âge et de l’état général du patient.

**b. Chez la femme :**

Toute chimiothérapie peut entraîner des modifications du cycle menstruel, induisant des cycles irréguliers, parfois une aménorrhée. Toutefois, après 40 ans, il est possible que la ménopause s'installe : on parle alors de ménopause précoce chimio-induite. Le risque que l'aménorrhée chimio-induite soit irréversible augmente à mesure que la patiente s'approche de l'âge physiologique de la ménopause [17,36].

**3.1.4.2 Trouble de la libido :**

Les médicaments de chimiothérapie n'entraînent pas en eux-mêmes de modification de la capacité ou du désir sexuel. Toutefois, les effets secondaires de ces médicaments comme la fatigue, l'alopécie, les nausées et les vomissements et le désarroi du partenaire peuvent diminuer le désir ou la capacité physique.

Le retentissement psychologique par le malade et/ou par le conjoint joue un rôle important dans la survenue de ces perturbations/de ces troubles [30,37].

**3.1.4.3 Contraception :**

Toute chimiothérapie est tératogène, il est donc nécessaire que le couple envisage une contraception pendant le traitement. Les oestroprogestatifs sont conseillés sauf en cas de cancer du sein (hormonodépendant). Dans ce cas, les dispositifs intra-utérins sont préférés, en intégrant cependant le risque de surinfection ou d'hémorragie en cas de chimiothérapie très neutropénisante ou très thrombopénisante, ou celui d'inefficacité en cas d'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [30].

**3.1.5 Syndrome de lyse tumorale :**

**a. Définition :**

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est causé par un relâchement massif du contenu intracellulaire en raison d'une lyse des cellules tumorales, le plus souvent à la suite de l'administration de chimiothérapie ou parfois de manière spontanée. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant un traitement rapide et agressif [38, 39,40].

**b. Diagnostic :**

Les définitions du SLT confirmé par laboratoire et du SLT confirmé par diagnostic clinique élaborées par Cairo et Bishop [41] sont présentées sur tableau suivant :

SLT confirmé par le laboratoire	SLT confirmé par diagnostic clinique
<p>Deux critères ou plus parmi les suivants, dans les trois jours précédant ou les sept jours suivant la chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uricémie <math>\geq 476\mu\text{mol/l}</math></li> <li>• Kaliémie <math>\geq 6 \text{ mmol/l}</math></li> <li>• Phosphatémie <math>\geq 1,45 \text{ mmol/l}</math></li> <li>• Calcémie <math>\leq 1,75 \text{ mmol/l}</math></li> </ul>	<p>Présence de SLT confirmé par le laboratoire et un critère ou plus parmi les suivants en l'absence d'autres causes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatinémie <math>\geq 1,5</math> fois la limite supérieure à la normale ajustée en fonction de l'âge et du sexe.</li> <li>• Arythmie cardiaque</li> <li>• Mort soudaine</li> <li>• Présence de convulsions</li> </ul>

**Tableau XVII : Définition du SLT confirmé par laboratoire et du SLT confirmé par diagnostic clinique élaborée par Cairo et Bishop [41].**

**3.2. Les effets indésirables médicamenteux spécifiques :**

Certains anticancéreux de part leur mécanisme d'action ou leur métabolisme, ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe.

**3.2.1. Toxicité cardiaque :**

La toxicité cardiaque des anticancéreux est spécifique à certains médicaments. Elle est le plus souvent dose-dépendante et cumulative. Elle peut apparaître dès la 48<sup>ème</sup> heure après le traitement (toxicité aiguë) ou plusieurs jours ou mois après l'injection (toxicité chronique). Cette toxicité est le plus souvent irréversible se traduisant par une insuffisance cardiaque congestive de constitution progressive, réfractaire aux traitements [24].

Le tableau XIX, présente les différents grades de la toxicité cardiaque :

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Rythme cardiaque</b>	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant le traitement	Tachycardie ventriculaire
<b>Fonction cardiaque</b>	Pas de modification	Asymptomatiques, mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique, sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique, ne répondant pas au traitement

**Tableau XIX : Différents grades de la toxicité cardiaque selon l’OMS [18].**

Les principaux médicaments concernés sont:

- ✓ Les anthracyclines : qui présentent une toxicité chronique corrélée à la dose totale administrée. Cette cardiotoxicité se manifeste par des troubles du rythme et une cardiomyopathie. Elle est cumulative entre les différentes anthracyclines: 550 mg/m<sup>2</sup> pour la *doxorubicine*, 600 mg/m<sup>2</sup> pour la *daunorubicine*, et 900 mg/m<sup>2</sup> pour l'*epirubicine* [24]. Il est donc impératif de respecter les contre indications cardiaques et d’éviter les associations avec d’autres médicaments cardiotoxiques.
- ✓ Le trastuzumab est responsable d’une toxicité non dose-dépendante, réversible à l’arrêt du traitement. Cette cardiotoxicité se manifeste par une cardiomyopathie.
- ✓ Certains médicaments présentent une cardiotoxicité aiguë : C’est le cas du *fluorouracile* et de la *capécitabine*. Les manifestations surviennent le plus souvent dès la première administration, pendant la perfusion, ou au décours immédiat, au retour du patient à son domicile. Elles peuvent revêtir différentes formes :
  - Douleur angineuse typique (spasme coronarien) ;
  - Troubles du rythme à type d’extrasystoles ;
  - Chute tensionnelle, voire choc cardiogénique ;
  - Infarctus myocardique constitué ;
  - ou mort subite.

En cas de manifestation cardiaque inhabituelle, pendant un traitement comprenant du *fluorouracile* ou un de ses dérivés, l'hospitalisation d'urgence est recommandée [30].

La surveillance de la fonction cardiaque repose essentiellement sur le contrôle régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

### 3.2.2. Toxicité pulmonaire :

Cette toxicité est rare mais devra être évoquée chez un malade apyrétique présentant une dyspnée avec toux sèche et des râles crépitants. Le principal agent chimio thérapeutique responsable de cette toxicité est la *bléomycine* [17]. Elle peut être :

- **Réversible** : C'est le cas de la toxicité qui apparaît immédiatement après les premières cures se traduisant avec une dyspnée, râles diffus, opacifications en radio, parfois œdème pulmonaire.
- **Irréversible** : C'est le cas de la toxicité cumulative retardée, qui se traduit par une opacification pulmonaire menant à une insuffisance respiratoire chronique.

La *bléomycine* est métabolisée en dérivés inactifs par une hydrolase absente des tissus pulmonaire et d'où sa toxicité pulmonaire. Le risque est majoré en cas de radiothérapie associée, chez les patients de plus de 70 ans et si une insuffisance respiratoire pré-existe. Dans tous les cas, il ne faut jamais dépasser une dose cumulée de 300mg de *bléomycine*.

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Absence des problèmes respiratoires	Légers symptômes respiratoires	Dyspnée d'effort	Dyspnée au repos	Repos au lit complet nécessaire

Tableau XX : Différents grades de la toxicité pulmonaire selon l'OMS [18].

Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance stricte de la fonction pulmonaire (clinique et radiologique) pour dépister une fibrose pulmonaire motivant l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

### 3.2.3. Toxicité hépatique :

Le *méthotrexate* présente une toxicité hépatique cumulative qui se manifeste par une élévation des transaminases de 50 à 90%, avec possibilité de fibrose hépatique, voire de cirrhose hépatique [42].

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ASAT/ALAT	<1,25 fois la normale	1,26-2,5 fois la normale	2,6-5 fois la normale	5,1-10 fois la normale	>10 fois la normale

Tableau XXI : Différents grade de la toxicité hépatique selon l'OMS [18].

En cas de risque de fibrose hépatique, la nécessité d'une biopsie hépatique avant et durant le traitement doit être évaluée au cas par cas [43].

### 3.2.4. Toxicité rénale :

#### 3.2.4.1. Rétention hydrique :

Certains anticancéreux, en particulier les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) avec l'*imatinib*, peuvent provoquer une rétention hydrique, nécessitant une prise en charge diurétique.

Les rétentions hydriques, les œdèmes (membres inférieurs et membres superficiels, notamment palpébraux) et les prises de poids sont des effets indésirables fréquemment rapportés (1 patient sur 10). Des rétentions hydriques d'intensité sévère (épanchement pleural, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrites chez près de 2.5% des patients [17,43].

#### 3.2.4.2. Néphrotoxicité :

Parmi les médicaments potentiellement néphrotoxiques, le *cisplatine* a une néphrotoxicité à la fois aiguë et chronique, liée à une atteinte glomérulaire :

- La toxicité aiguë : qui se manifeste par une fuite urinaire magnésienne, qui peut être à l'origine de tétanie ou plus simplement d'asthénie, et que l'on corrige en ajoutant du magnésium dans les perfusions.

- La toxicité rénale chronique : qui est cumulative, contraint à ne pas dépasser une dose totale cumulée seuil de 1000mg/m<sup>2</sup>, dont la conséquence serait une nécrose tubulaire rénale [44].

Les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques sont :

- Le *méthotrexate* à haute dose, précipite au niveau des tubules rénaux et nécessite une hyperdiurèse alcaline.
- Le *bevacizumab* est également responsable d'une protéinurie dose-dépendante, qui peut aboutir à un syndrome néphrotique [31,44].

Enfin, d'autres médicaments entraînent une coloration des urines pendant les heures qui suivent la perfusion (jaune foncé pour le méthotrexate, rouge avec les Anthracyclines, bleue avec la mitomycine) [27].

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Créatinine</b>	<1,25 fois la normale	1,26-2,5 fois la normale	2,6-5 fois la normale	5,1-10 fois la normale	>10 fois la normale
<b>Protéinurie (g/24h)</b>	Absence	<0,3	0,3-1	>1	Syndrome néphrotique
<b>Hématurie</b>	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique avec caillot	Anurie

**Tableau XXII : Différents grades de la toxicité rénale selon l'OMS [18].**

### **3.2.4.3. Toxicité vésicale :**

Les phosphamides (*cyclophosphamide* et *ifosfamide*) présentent une toxicité spécifique sur les muqueuses des voies excréto-urinaires liée à la formation de métabolites toxiques. Les principaux signes cliniques sont une hématurie et une cystite [17].

**3.2.5. Neurotoxicité :**

Les complications neurologiques sont essentiellement de deux types : centrales et périphériques.

**3.2.5.1. Manifestations neurologiques centrales :**

Les manifestations centrales sont rares mais souvent sévères. Il peut y avoir des troubles de la conscience avec l'*ifosfamide*, des syndromes cérébelleux régressifs à l'arrêt du traitement avec le *fluorouracile* et la *cytarabine*, des encéphalopathies avec les taxanes (*paclitaxel*, *docetaxel*) et le *fluorouracile* à haute dose, des risques d'épilepsie avec les alcaloïdes de la Pervenche (*vincristine*, *vinblastine*, *vinorelbine*).

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Niveau de conscience</b>	Vigile	Assouplissements	Somnolence < 50% du temps	Somnolence >50% du temps	Coma

**Tableau XXIII: Différents grades de la toxicité neurologique centrale selon l'OMS [18].**

**3.2.5.2. Manifestations neurologiques périphériques :**

Ce sont des neuropathies périphériques le plus souvent sensorielles, beaucoup plus rarement sensitivo-motrices. Les atteintes sensitives sont à type de paresthésies, dysesthésies, parfois hypoesthésies des extrémités, le plus souvent bilatérales et symétriques.

Ces neuropathies sont d'installation progressive, retardée, et souvent irréversibles ou lentement et incomplètement réversibles, donc potentiellement invalidantes.

Trois familles de médicaments sont impliquées :

- ✓ Les alcaloïdes de la pervenche,
- ✓ Les taxanes,
- ✓ Les dérivés du platine.

**Cas particulier de l'oxaliplatine:**

L'oxaliplatine entraîne une neurotoxicité aiguë sensitive, très particulière. Elle survient dans les suites immédiates de la perfusion du médicament, à type de paresthésies, dysesthésies péri-orales et des extrémités, aggravées par le froid, et qui peuvent entraîner pseudolaryngospasme, trismus ou contractures musculaires des membres.

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Neuropathie périphériques</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte de motricité marquée	Paralysie

**Tableau XXIV : Différents grade de la toxicité neurologique périphérique selon l'OMS [18].**

**3.2.6. Ototoxicité :**

Le *cisplatine* et les dérivés de platine sont responsables d'une ototoxicité qui peut être bi ou unilatérale et qui se manifeste par un bourdonnement d'oreilles, diminution et altération de l'acuité auditive. C'est une toxicité dose dépendante avec effet cumulatif.

Un examen neurologique avec audiogramme est réalisé avant la première cure, puis régulièrement par la suite [17].

**3.2.7. Extravasation :**

C'est la diffusion locale ou locorégionale, péri-vasculaire de la perfusion. Lorsqu'il s'agit d'agents dits vésicants, ceux-ci peuvent, par leur toxicité locale, être responsables de lésions des tissus infiltrés [30]. Certains médicaments de chimiothérapie sont particulièrement redoutables et peuvent être responsables de nécroses graves : anthracyclines, vinca-alcaloïdes.

Le tableau XXV représente la liste quelques des agents cytotoxiques irritants et vésicants :

Agents vésicants	Agents irritants
<i>Cyclophosphamide</i>	<i>Cyclophosphamide</i>
<i>Ifosfamide</i>	<i>Ifosfamide</i>
<i>Doxorubicine</i>	<i>Etoposide</i>
<i>Epirubicine</i>	<i>Carmustine</i>
<i>Vincristine</i>	<i>Fluorouracile</i>
<i>Vinblastine</i>	<i>Méphalan</i>
<i>Vinorelbine</i>	<i>Mitoxantrone</i>

Tableau XXV : Liste de quelques agents vésicants et irritants [45,46].

### 3.2.8. Complications articulaires :

Des douleurs articulaires peuvent survenir dans les jours qui suivent l'administration du *Paclitaxel*. Ces arthralgies, qui touchent surtout les grosses articulations, peuvent être accompagnées de myalgie. Elles régressent spontanément [30].

### 3.2.9. Réactions allergiques :

Certaines personnes présentent une sensibilité particulière à certains médicaments. Cette hypersensibilité peut être à l'origine d'allergies [17,43].

Elles peuvent être provoquées par la majorité des médicaments, mais certains sont plus souvent en cause :

- Le *paclitaxel* et le *docetaxel* requièrent une prémédication systématique la veille au soir et le matin de leur administration, à base de corticoïdes et d'antihistaminiques (les excipients sont également allergisants) ;
- La *procarbazine* est, elle aussi, souvent à l'origine de manifestations allergiques, notamment cutanées, parfois résistantes à une prémédication associant corticoïdes et antihistaminiques et pouvant conduire à arrêter le traitement.

- Le *trastuzumab* et le *rituximab* peuvent être à l'origine de syndromes pseudo-grippaux dès la première administration.
- Le *cétuximab* et le *panitumumab* sont à l'origine de réactions cutanées très violentes.
- les ITK, notamment l'*erlotinib* provoquent des éruptions cutanées diverses : acné, rash cutané, ou encore érythème maculo-papuleux [30,43].

#### **3.2.10. Cancer secondaire :**

Certains cytotoxiques peuvent être responsables de cancers secondaires qui se révèlent parfois 10 à 20 ans après l'administration d'une chimiothérapie. Le cancer le plus fréquemment associé à la chimiothérapie est la leucémie aiguë (LA), à l'exception des LA lymphocytaires. En majorité, ces LA surviennent après un traitement comportant des agents alkylants ou des nitroso-urées et ont été décrites en particulier après cancer de l'enfant, maladie de Hodgkin, myélome multiple, maladie de Vaquez, cancers de l'ovaire, du sein, digestif ou du poumon [17,27].

## 4. PHARMACOVIGILANCE ET CANCEROLOGIE :

Avant leur mise sur le marché, la connaissance sur les effets indésirables médicamenteux (EIM) est incomplète. Au cours des essais cliniques (études de phase I, II et III), le médicament n'a en effet été administré qu'à un nombre limité de sujets sélectionnés (quelques centaines à quelques milliers) et le plus souvent dans des conditions privilégiées : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfant, personnes âgées, femme enceinte, insuffisants rénaux ou hépatiques...). Dans ces conditions, les EIM rares et potentiellement « graves » ont statistiquement peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché, débute la phase IV d'étude des médicaments. Des années durant, le médicament se prescrit avec moins de précaution à un grand nombre de malades très hétérogènes et souvent en association avec d'autres médicaments. Dans ces circonstances des EIM jusque-là méconnus peuvent apparaître. Aucun système ou aucun essai clinique ne permettra de supprimer complètement ce risque. C'est à ce moment que le rôle de la pharmacovigilance prend tout son intérêt. Elle permet d'identifier, de quantifier et de prévenir ce risque. Elle s'avère donc indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques [47].

### 4.1. Définitions et concepts clés :

#### 4.1.1. Définition de la pharmacovigilance :

Selon la définition de l'OMS, la pharmacovigilance est une science ou un ensemble d'activités relatives à **la détection**, à **la compréhension**, à **l'évaluation**, et à **la prévention** des risques d'effets indésirables, potentiels ou avérés, résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission Européenne ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de l'iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Elle contribue au bon usage du médicament [48].

La pharmacovigilance remplit donc **quatre missions essentielles** :

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

#### **4.1.2. Définition d'un évènement indésirable :**

« Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s) » [49].

#### **4.1.3. Définition d'un effet indésirable médicamenteux :**

« Toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » [50].

« Il faut considérer un évènement indésirable comme un effet indésirable lorsqu'on ne peut exclure un lien de causalité entre l'évènement et le médicament, ou lorsqu'une étude complémentaire sur les circonstances et la physiopathologie de l'évènement indésirable conclut au caractère plausible d'une relation de causalité » [51].

- **Mésusage médicamenteux:**

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

- **Erreur médicamenteuse :**

« L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu[e] au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » [52].

- **Abus :**

« Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives » [50].

- **Effet indésirable médicamenteux par mécanisme idiosyncrasique :**

« Effet indésirable médicamenteux qui ne survient que chez des gens qui présentent une particularité qui s'avère, souvent, génétique, il s'agit en général d'effets dose-dépendant » [49].

- **Effet indésirable médicamenteux grave :**

Plusieurs définitions de la gravité existent :

- « Effet indésirable médicamenteux léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » [50].

- L'Institut National du Cancer (NCI) adopte une terminologie descriptive, COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS V4.0 (CTCAE), cette terminologie pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.
- Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :
  - **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.
  - **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
  - **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
  - **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.
  - **Grade 5** : Décès lié à l'EI.
- Les grades de la terminologie NCI-CTCAE V4.0 ont été utilisés pour la description des événements indésirables observés chez les patients de notre étude (**partie pratique**).
- **Catégories d'un effet indésirable médicamenteux :**

**Rawlins et Thomson** classifiaient en 1977 les EIM en deux catégories :

- **Type A** : (pour « Augmented ») : il s'agit d'un effet attendu découlant directement des propriétés pharmacologiques. Il est dose-dépendant, fréquent et rarement grave et donc en partie évitable. Un effet indésirable de type A est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). On peut le diviser en deux sous classes :
  - **Effets inhérents à l'effet thérapeutique recherché** (hémorragie sous anticoagulant) ;

- **Effets en rapport avec le mécanisme d'action du médicament** (inhibition par les AINS, de la cyclo-oxygénase de type 1 présente dans la muqueuse gastrique et nécessaire à la production du mucus gastrique entraînant l'apparition d'ulcère).
- **Type B**: (pour « Bizarre ») : effet souvent inattendu sans lien direct avec les propriétés pharmacodynamiques du médicament, généralement d'origine allergique, non dose-dépendant, rare et souvent grave.

Cette classification a ensuite été étoffée par **Graham Smith** et **Aronson**:

- **Type C**: (pour « Continuous ») : effet survenant après administration prolongée. La tolérance, la pharmacodépendance et l'effet rebond sont des effets de type C.
- **Type D**: (« Delayed ») : effet tardif. On classe dans cette catégorie les effets carcinogènes, tératogènes et tout effet indésirable sur la reproduction.
- **Type E**: (End of use) : effets apparaissant à l'arrêt du traitement (syndrome de sevrage).
- **Type F**: (Failure) : diminution de l'effet du médicament.

## 4.2. Méthodes de pharmacovigilance :

La pharmacovigilance doit, dans un premier temps, **recueillir et valider les données**. Pour remplir ses missions, la pharmacovigilance fait appel à deux méthodes :

- **La notification spontanée**
- **La pharmaco épidémiologie**

### 4.2.1 Notification spontanée :

Selon la définition de l'International Conference on Harmonisation (ICH), une notification spontanée est une communication non sollicitée de la part des professionnels de santé ou des patients aux autorités réglementaires, aux organisations sanitaires (OMS, CRPV, centres antipoisons...) ou à l'industrie pharmaceutique, décrivant la survenue d'un ou de plusieurs EI chez un patient traité par un ou plusieurs médicaments qui ne provient pas d'une étude ou d'un système de recueil systématique des données [53].

La notification spontanée joue un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance après la mise sur le marché d'un médicament. Elle représente la méthode de base pour la détection des EIM. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des EIM de nombreux médicaments en situation réelle de prescription, au décours de leur mise sur le marché.

Cependant, cette méthode, universellement utilisée à l'échelon planétaire, ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus, en raison, notamment, de la sous-notification aux CRPV des EI par les professionnels de santé. Des études récentes ont permis de quantifier cette sous notification à des valeurs variant, selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des EI, entre 90 et 95% [54,55,56].

La notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux de notification, principalement, le délai depuis la commercialisation du médicament, la sensibilisation des professionnels de santé par les autorités sanitaires ou le média et l'indication du médicament [57,58].

Elle est cependant la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique. Elle reste le moyen irremplaçable d'identification des EIM inconnus jusqu'alors.

#### **4.2.2 Pharmaco-épidémiologie :**

En complément des essais cliniques et de la notification spontanée, les méthodes pharmaco épidémiologiques permettent d'évaluer la sécurité d'un médicament à l'échelle de la population.

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

Ces études pharmaco épidémiologiques s'appuient sur différentes méthodes :

➤ **Etude cas-témoins :**

Le principe des études cas-témoins est de comparer la fréquence de l'exposition antérieure chez des sujets atteints par une pathologie (**les cas**) et chez des sujets non atteints pris comme **témoins**.

En pharmaco épidémiologie, les études cas-témoins sont particulièrement intéressantes pour mesurer l'association entre un médicament et un événement indésirable non détectable par notification spontanée, c'est-à-dire les événements rares et/ou de délai d'apparition retardé.

Les études cas-témoins sont largement utilisées en pharmacovigilance en raison, notamment, de leur rapidité et de leur moindre coût par rapport à la méthode des cohortes. Elles posent néanmoins le problème de la sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse [59,60].

➤ **Etude cohorte :**

Une cohorte est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une (ou plusieurs) caractéristique(s) et suivis dans le temps pour identifier, mieux connaître ou quantifier un phénomène. Les études de cohorte sont des études de type longitudinal prospectives ou rétrospectives (par opposition au cas-témoin qui est rétrospectif). Elles s'utilisent pour un événement de fréquence élevée. En pharmacovigilance, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament et le phénomène étudié est le plus souvent un EI.

➤ **Etude transversale :**

L'étude transversale mesure la prévalence d'une exposition, d'un événement ou d'une maladie dans une population à un instant donné (ou dans un laps de temps déterminé). Dans les enquêtes transversales, l'échantillon est issu de l'ensemble de la population sans être sélectionné sur l'exposition ni sur la maladie. L'étude transversale est particulièrement intéressante quand le taux d'exposition à un facteur ne change pas dans le temps [60].

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

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

### **4.3. Etude d'imputabilité en pharmacovigilance :**

#### **4.3.1 Définition :**

L'analyse de la causalité à l'échelle individuelle, ou imputabilité, consiste à estimer le degré de plausibilité que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné [61]. C'est une analyse individuelle pour un événement donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

#### **4.3.2 Différentes approches :**

Les différentes approches utilisées en pharmacovigilance font appel au :

- Jugements d'expert ;
- Approches de types algorithmiques ;
- Approches probabilistes dérivées du théorème de Bayes [62,63].

#### 4.3.2.1 Jugement d'expert :

Le jugement d'expert est l'évaluation dans laquelle un expert compétent vis-à-vis de la pathologie concernée exprime un jugement sur le degré de responsabilité du médicament dans la survenue d'un événement indésirable.

Pour réaliser ce jugement, l'expert se base sur différentes démarches :

- Démarche diagnostique ou simple
- Démarche multiple
- Démarche consensuel

##### a. Démarche diagnostique :

Dans cette démarche, l'expert se base sur ses connaissances et son expérience et prend en compte l'ensemble des éléments disponibles, « intrinsèques » et « extrinsèques » au cas. Par un processus d'introspection globale, il va synthétiser et pondérer ces différentes données pour parvenir à une conclusion sur la responsabilité du médicament.

La démarche, qui est superposable à celle du diagnostic clinique, n'est pas standardisée et présente de ce fait les mêmes limites potentielles : subjectivité et variabilité du jugement intra- et inter-observateur [64].

##### b. Démarche multiple :

Plusieurs publications ont mis en évidence que le niveau de désaccord entre experts est important. Celui-ci varie de 30 à 90% en fonction des études [65,66]. La validité et la fiabilité de ce jugement peuvent théoriquement être renforcées par la confrontation de l'avis de plusieurs experts. Cette confrontation peut se faire selon des méthodes plus ou moins sophistiquées et robustes. L'une des méthodes de consensus les plus performantes est la méthode Delphi.

**c. Démarche consensuelle :**

La méthode « Delphi » doit son nom à la ville grecque de Delphes où la pythie faisait ses prédictions [67]. Cette méthode développée, aux Etats-Unis au début des années 1950, se déroule en quatre étapes :

- ✓ Evaluation indépendante des dossiers par plusieurs experts, selon un processus similaire au jugement d'expert simple ;
- ✓ Restitution à chaque expert d'un document présentant ses conclusions et celles des autres experts, qui restent anonymes ;
- ✓ Argumentation des évaluations divergentes pour tous les experts avec réévaluation possible ;
- ✓ Restitution à chaque expert d'une synthèse des arguments et des avis qui restent valides ; à chaque stade de la restitution, l'expert peut décider de s'aligner sur l'avis d'un autre expert.

Il est généralement constaté qu'à la suite de ce processus, les divergences s'estompent et que les réponses convergent vers la réponse « la plus exacte ».

**4.3.2.2 Approches de types algorithmiques :**

Les algorithmes, du fait de leur simplicité, sont les plus utilisés en surveillance de routine. Ils font appel à l'évaluation successive d'un certain nombre de critères dont la combinaison permet d'obtenir un score d'imputabilité à plusieurs degrés [68,69].

Dans la littérature, on retrouve une vingtaine de méthodes basées sur un ensemble de définitions (méthode d'analyse globale) ou sur une série de questions généralement intégrées sous forme d'algorithme. La combinaison des réponses est pondérée et additionnelle ou effectuée par une table à plusieurs entrées ou un arbre de décision.

**a. Séquence temporelle entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable / Délai de survenue :**

Ce critère, présent dans toutes les méthodes d'imputabilité, est une condition nécessaire à la démarche d'imputabilité qui exclut la responsabilité du médicament lorsqu'elle n'est pas remplie. Le délai de survenue de l'événement peut orienter, ou pas, vers une étiologie médicamenteuse.

**b. Evolution de l'effet :**

La régression des troubles à l'arrêt du médicament, ou à la simple diminution de sa posologie, constitue un argument en faveur du rôle du médicament. Cette information perd toutefois de son intérêt lorsqu'un traitement symptomatique est utilisé ou en cas de lésion irréversible ou de récupération aléatoire ou encore d'évolution inconnue.

**c. Réadministration du médicament :**

Il s'agit d'un critère fort, également présent dans toutes les méthodes d'imputabilité. La récurrence de l'événement à la réadministration du médicament constitue une preuve quasiment formelle de la responsabilité du médicament [70, 71,72].

**d. Autres causes connues de l'événement :**

Etant donnée la nature multifactorielle des événements indésirables étudiés en pharmacovigilance, il est souvent difficile de définir à partir de quand le bilan étiologique réalisé est suffisamment complet pour avoir éliminé avec une confiance suffisante les autres causes possibles de l'événement étudié. L'évaluation de ce critère, qui renvoie à la démarche clinique (diagnostic différentiel), est, à la différence des critères précédents, subjective et une source fréquente de désaccord entre évaluateurs [73 ,74].

**e. Symptomatologie clinique :**

Ce critère fait référence à des signes cliniques ou paracliniques non spécifiques en eux mêmes mais évocateurs de l'effet du médicament (en référence aux propriétés pharmacologiques du médicament, à la plausibilité biologique, à la nature dose-dépendante de l'effet, à une réaction survenant au site d'application, etc.). En pratique, ce critère, difficile à évaluer et sujet à subjectivité, renvoie souvent implicitement à des données bibliographiques, aux connaissances générales sur le médicament ou au mécanisme supposé de survenue de l'effet.

**f. Tests spécifiques fiables :**

C'est un critère fort dès lors qu'un ou des test(s) in vivo ou in vitro sont disponibles et considérés comme suffisamment fiables (sensibilité et spécificité élevées) pour confirmer le lien médicament-événement indésirable. Ces types de tests sont, en pratique, peu nombreux (tests immunologiques, allergologiques, etc.) ce qui explique peut-être leur prise en compte non systématique dans les méthodes d'imputabilité.

**g. Facteurs favorisants (terrain) :**

Il s'agit de facteurs validés (terrain physiopathologique, déficit congénital, interaction médicamenteuse, etc.) connus pour favoriser la survenue de l'événement indésirable. Un antécédent d'effet indésirable similaire avec le médicament incriminé ou un médicament de la même famille chimique peut également rentrer dans ce cadre.

**h. Notoriété :**

Ce critère fait appel, dans l'analyse du cas individuel, à des données extérieures telles que la publication dans la littérature médicale de cas similaires avec ce médicament ou des médicaments apparentés, ou encore la notification préalable de nombreux cas similaires à des systèmes de pharmacovigilance.

**4.3.2.3 Approches probabilistes dérivées du théorème de Bayes :**

Le théorème de Bayes, issu des travaux du Révérend Thomas Bayes (1702-1761), est une formulation de probabilité conditionnelle qui permet de calculer la probabilité de survenue d'un événement, ou la vraisemblance d'une hypothèse selon qu'une condition est remplie ou non. Le théorème de Bayes peut se formaliser de plusieurs manières dont la suivante [63] :

$$P(H \setminus D) = \frac{P(H) \times P(D \setminus H)}{P(D)} \quad (1)$$

$$P(H' \setminus D) = \frac{P(H') \times P(D \setminus H')}{P(D)} \quad (2)$$

**H** : hypothèse selon laquelle le médicament est la cause de l'événement E,

**H'** : hypothèse selon laquelle une cause alternative (autre que le médicament) est à l'origine de l'événement E,

**P(H|D)**: probabilité a posteriori de H,

**P(H)** : probabilité a priori de H,

**P (H'|D)** : probabilité a posteriori de H',

**P (H')** : probabilité a priori de H',

**P(D)** : probabilité d'observer la condition D

**P(D|H)** : probabilité d'observer la condition D si H est vraie,

**P (D|H')** : probabilité d'observer la condition D si H' est vraie.

Schématiquement, le principe de l'approche Bayésienne adaptée à l'imputabilité consiste à [62,63] :

- Déterminer une probabilité (ou cote) a priori à partir des données épidémiologiques ou cliniques (par exemple l'incidence de l'événement indésirable chez les exposés et les non-exposés) ;
- Déterminer des coefficients de vraisemblance (likelihood ratios) à partir des données pertinentes (signes ou tests) sur le cas considéré (cette formulation s'apparente à l'évaluation des critères d'imputabilité des algorithmes) ;
- Calculer la probabilité (ou cote) a posteriori à partir de la probabilité (ou cote) a priori et des informations apportées par le cas à évaluer.

Les approches probabilistes, dérivées du théorème de Bayes, sont rigoureuses et restent fidèles à la démarche d'imputabilité : évaluation de la probabilité a priori, détermination du poids des critères, estimation de la probabilité a posteriori. Le résultat directement interprétable sous forme de probabilité permet, du moins en théorie, d'obtenir une évaluation « exacte » de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'événement indésirable.

Ces méthodes sont cependant longues et souvent difficiles à utiliser en routine.

Pour récapituler, le tableau suivant résume les différentes approches employées en imputabilité :

<b>Type de Méthodes</b>	<b>Description Approche</b>	<b>Avantages Inconvénients</b>	<b>Reproductibilité</b>	<b>Exemples de Méthodes</b>
<b>Jugement d'experts</b>	Expert apporte son jugement sur le cas observé	Approche Subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
<b>Probabilités</b>	<b>Théorème de Bayes</b> probabilité conditionnelle (incidence maladie avec ou sans médicament + critères imputation)	Utilisation en routine impossible	Oui  <b>Gold Standard</b>	Méthode Bayésienne
<b>Algorithmes</b>	Arbres de décision : appui sur des critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simplicité</li> <li>• Standardisée</li> <li>• Utilisation en routine possible</li> </ul>	Dépend de la fiabilité et de la validité des critères	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emanuelli</b></li> <li>• <b>Venulet</b></li> <li>• <b>Kramer</b></li> <li>• <b>Naranjo</b></li> <li>• <b>Française</b></li> </ul>

**Tableau XXVI : Les différentes approches utilisées en imputabilité.**

#### 4.4.1 Méthodes d'imputabilités :

Une « méthode d'imputabilité » constitue un outil important pour garantir une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et la survenue d'un évènement indésirable.

Seuls la France ainsi que les pays du Maghreb arabe travaillent avec la méthode officielle Française qui combine entre trois critères "chronologiques" et trois critères "sémiologiques" et est accompagnée d'un score bibliographique.

Les Anglo-saxons utilisent plutôt la méthode de Naranjo basée sur une série de 10 questions qui donnent un score réparti en 4 classes: douteux, possible, probable et sûr [75].

Le Maroc quant à lui, utilise la méthode française officielle actualisée à l'échelle nationale, et adopte la méthode OMS-UMC à l'échelle internationale.

Cette méthode actualisée a été adoptée pour réaliser l'imputabilité des cas de notifications de notre étude (partie pratique).

Les différentes méthodes utilisées par différents pays sont regroupés dans le tableau suivant :

Méthode	Pays	%
<b>OMS</b>	Singapour	<b>73.3</b>
	Bulgarie	
	Canada	
	Argentine	
	Chili	
	Colombie	
	Suède	
	Ukraine	
	Turquie	
Autriche	<b>3.3</b>	
Uruguay		
Brésil		
Israël		
Croatie		
Islande		
Iran		
Suisse		
Malaisie		
Allemagne	<b>3.3</b>	
Cuba		
Tanzanie	<b>3.3</b>	
Sri Lanka		
<b>OMS et Naranjo</b>	Serbie	<b>3.3</b>
<b>OMS et Karch Lasagna</b>	Nouvelle Zélande	<b>3.3</b>
<b>Naranjo</b>	Mexico	<b>3.3</b>
<b>Méthode Française</b>	Algérie Tunisie Maroc	<b>10</b>
<b>Karch Lasagna</b>	Espagne	<b>3.3</b>
<b>Aucune Méthode</b>	Irlande	<b>3.3</b>
<b>Total</b>	30	<b>100</b>

Tableau XXVII: Répartition des différentes méthodes d'imputabilité en fonction des pays –Vigimed 2007-

#### 4.4.1.1 Méthode Française d'imputabilité réactualisée :

La méthode française d'imputabilité a été publiée pour la première fois en 1978 par Dangoumau, Evreux et Jouglard [76]. C'est la méthode officielle d'utilisation obligatoire en France (Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n°84/50 du 24 janvier 1985).

Elle se compose d'une **imputabilité intrinsèque** (scores chronologique et sémiologique) et d'une **imputabilité extrinsèque** (score bibliographique).

Cette méthode a été réactualisée en 2011, dans l'objectif d'améliorer sa sensibilité, sa reproductibilité et pour diminuer les divergences d'interprétation des critères entre utilisateurs.

Cette réactualisation comporte une formulation plus précise et une cotation plus discriminante de certains critères chronologiques et sémiologiques, une distribution élargie du score d'imputabilité intrinsèque de 5 à 7 niveaux, une nouvelle cotation bibliographique permettant de distinguer le caractère attendu/inattendu de l'effet et l'introduction d'un score d'informativité [77].

**a. Imputabilité intrinsèque :**

L'imputabilité intrinsèque définit le degré de relation de cause à effet entre la prise d'un médicament et un événement clinique ou biologique chez un sujet donné. Si un même sujet reçoit plusieurs médicaments, on détermine l'imputabilité intrinsèque de manière indépendante pour chaque médicament. Cette méthode repose sur sept critères répartis en deux groupes : des critères chronologiques et des critères sémiologiques.

- **Critères chronologiques :**

Les critères chronologiques précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse. Ceux-ci tiennent compte du délai d'apparition, de l'évolution à l'arrêt et des conséquences de la réadministration éventuelle du médicament.

- **Délai d'apparition** de l'événement indésirable peut être selon le cas :
  - ✓ **Très suggestif** : choc anaphylactique après quelques minutes.
  - ✓ **Compatible** : habituel par rapport à la symptomatologie rapportée.
  - ✓ **Incompatible**: délai insuffisant pour que l'événement apparaisse ; événement apparu avant la prise du médicament.
- **Evolution à l'arrêt** du médicament peut être :
  - ✓ **Suggestive** : régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de la posologie pour un effet dose-dépendant.
  - ✓ **Non concluante** : régression spontanée ou induite par un traitement symptomatique, lésions de type irréversibles ou lorsque le médicament n'est pas arrêté.
  - ✓ **Non suggestive** : régression allant à l'encontre du rôle du médicament : - absence de régression d'un événement de type réversible
    - régression complète malgré la poursuite du médicament

- ✓ **Influence d'une éventuelle réexposition au médicament (rechallenge) :**
- ✓ **R+ : réadministration** positive, l'événement récidive,
- ✓ **R0 : réadministration** non faite ou non évaluable,
- ✓ **R- : réadministration** négative, l'événement ne récidive pas.

Le score chronologique est la résultante de la combinaison de ces 3 critères : le délai d'apparition de l'effet après administration du médicament, l'évolution de l'effet après l'arrêt ou non du médicament et le résultat de la réadministration éventuelle du médicament, comme le montre le tableau XXVIII.

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(-)	
<b>« Suggestive » :</b> 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	
<b>« Non concluante »</b> - 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
<b>« Non suggestive » :</b> - 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	

Tableau XXVIII : Table de décision des critères chronologiques [77].

**- Critères sémiologiques :**

Les critères sémiologiques regroupent les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet, les facteurs favorisants (terrain ou situation), les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse.

Ces critères combinent entre l'identification de ces éléments :

- La recherche d'une autre cause connue de l'événement (absente ou possible)
- les résultats d'un éventuel examen complémentaire spécifique fiable (positif, non disponible, ou négatif)
- la présence ou pas d'un facteur favorisant la survenue de l'événement et/ou d'une symptomatologie clinique ou paracliniques évocatrice du rôle du médicament.

Le score sémiologique est obtenu par la combinaison de ces trois critères, comme le montre le tableau XXIX :

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) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet 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

**Tableau XXIX : Table de décision des critères sémiologiques [77].**

- **Score d'imputabilité intrinsèque :**

La détermination de l'imputabilité intrinsèque s'apparente à un diagnostic médical où le rôle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable est évalué. La notoriété de l'effet indésirable pour le dit médicament ne rentre pas en compte dans cette évaluation.

Les résultats des deux tables de décision reposant sur les critères chronologiques et sémiologiques (tableaux XXVIII et XXIX) sont confrontés à une table de combinaison qui donne l'imputabilité intrinsèque avec 7 scores possibles de 0 à 6 comme le montre le tableau XXX ci-dessous. Dans un même cas, l'imputabilité intrinsèque est réalisée indépendamment pour chaque médicament suspect sans être influencée par celle des autres.

Le score final d'imputabilité intrinsèque est purement numérique et ne s'exprime plus à l'aide des adjectifs utilisés dans la précédente méthode : « paraissant exclue », « douteux », « plausible », « vraisemblable » et « très vraisemblable ». L'utilisation de ces adjectifs est source de confusion en raison de l'existence de nombreux synonymes, de leur absence de spécificité (utilisation dans le langage courant et dans d'autres méthodes) et de la difficulté de leur traduction univoque en anglais. Il est nécessaire que ces termes soient interprétés de façon graduée les uns par rapport aux autres et non isolément [77].

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

Tableau XXX : Score d'imputabilité intrinsèque [77].

### **b. Imputabilité extrinsèque :**

L'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique. Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux à partir de l'analyse systématique de documents de référence ou de bases de données. Ces niveaux se répartissent de la façon suivante :

- **B4** : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- **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 (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales).
- **B1** : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

L'imputabilité extrinsèque doit être établie de manière indépendante pour chaque couple médicament/effet indésirable, sauf dans le cas particulier d'une interaction, où l'évaluation du score bibliographique doit tenir compte de la notoriété de l'interaction elle-même plutôt que de l'effet indésirable résultant.

#### **4.4.1.2 Méthode d'imputabilité selon OMS-UMC :**

La méthode de OMS-UMC a été développée en accord avec les centres nationaux qui participent au programme pour la surveillance internationale des médicaments et consiste en un outil pratique pour l'évaluation des notifications.

Il s'agit d'une évaluation globale prenant en compte les aspects physiopathologiques et pharmacologiques du cas et la qualité de la documentation de l'observation.

Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations :

- ✓ La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable ;
- ✓ La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes) ;
- ✓ Présence ou absence d'autres causes.

Les différentes catégories du lien de causalité sont énumérées comme suit :

- **Certain :**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

La Régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique).

- Événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une Réadministration si nécessaire.

- **Probable :**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament.
- L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.

- **Possible :**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance.
- L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque.

- **Improbable :**

- Délai d'apparition de l'évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable.
- l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible.

- **Conditionnel/ non classé :**

- Evènement clinique ou biologique rapporté comme étant un EI nécessitant plus d'informations pour être imputé.

- **Non évaluable/ non classé :**

Une notification suggérant un évènement indésirable qui ne peut pas être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et qui ne peuvent être ni complétés ni vérifiés.

Critères Degré	Délai	Maladie intercurrente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du traitement	Mécanisme pharmacologique	Réadministration
Certain	Compatible	-	-	+	+	+
Probable	Raisonnable	-	-	+	+-	+-
Possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
Improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

**Tableau XXXI : Combinaison des critères de la méthode OMS-UMC.**

La méthode OMS-UMC est une méthode internationale facile d'emploi et standardisée néanmoins elle présente certaines limites à savoir :

- Donner avec précision un lien de causalité quantitatif,
- Quantifier la part d'un médicament dans la survenue d'un effet, indésirable médicamenteux,
- Rendre certaines les incertitudes,
- Prouver le lien entre un médicament et un évènement.

#### 4.4.1.3 La méthode Naranjo :

L'algorithme de Naranjo ou l'échelle de Naranjo est un questionnaire conçu par Naranjo en 1981, pour établir un lien entre la prise médicamenteuse et l'apparition d'un événement indésirable. Cette méthode est basée sur une série de 10 questions qui donnent un score réparti en 4 classes: certain, possible, probable et improbable. Le questionnaire se présente comme suit :

QUESTION	OUI	NON	Ne sait pas
Y a-t-il eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0

Tableau XXXII: Le questionnaire de Naranjo [75].

Le score d'imputabilité est calculé comme suit :

- ✓ La réaction est dite **certaine** lorsque le score est supérieur à 9 ;
- ✓ La réaction est dite **probable** lorsque le score est compris entre 5 et 8 ;
- ✓ La réaction est dite **possible** lorsque le score est compris entre 1 et 4 ;
- ✓ La réaction est **improbable** lorsque le score est nul.

Pour récapituler, Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation et à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles servent également à améliorer la qualité des données, un cas ne pouvant être imputé que si l'on dispose de suffisamment d'informations.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des différentes méthodes employées par différents pays :

<b>Méthode</b>	<b>Type</b>	<b>Remarques</b>	<b>Cotation</b>
<b>Emanuelli</b>	<b>Questionnaire (8)</b>	- 2 questions identiques - incomplet	1 : exclu    2 : douteux 3 : probable    4 : presque certain 5 : certain
<b>Venulet</b>	<b>Questionnaire (27)</b>	- Trop détaillé - Compliqué	1 : exclu    2 : douteux 3 : possible    4 : probable 5 : certain
<b>Kramer</b>	<b>Algorithme Axial</b>	- Trop compliqué	1 : douteux    2 : possible 3 : probable    4 : certain
<b>Naranjo</b>	<b>Questionnaire (10)</b>	- Incomplet - 2 Questions identiques	1 : douteux    2 : possible 3 : probable    4 : certain
<b>Française</b>	<b>Tableau</b>	- Didactique	1 : exclu    2 : douteux 3 : Plausible    4 : vraisemblable 5 : très vraisemblable
<b>O.M.S.</b>	<b>Définition</b>	- Incomplète	1 : Certain    2 : Probable 3 : Possible    4 : improbable 5 : inclassifié    6 : inclassifiable

**Tableau XXXIII : Caractéristiques des méthodes d'imputabilité les plus usuelles.**

#### 4.4.2 Organisation de la pharmacovigilance en France :

Le système français de pharmacovigilance (figure 6) a été créé en 1979, mais il existait déjà des CRPV auparavant [78]. Il a évolué depuis. Les médecins ont l'obligation de lui notifier les évènements indésirables depuis 1984, les pharmaciens depuis 1995.

Les informations sont recueillies de façon décentralisée dans les CRPV (une particularité par rapport à bien des pays, qui favorise les échanges), alors que les décisions sont centralisées au niveau de l'ANSM [79].

La notification éventuelle au laboratoire pharmaceutique ne dispense pas de signaler l'évènement indésirable au CRPV [80]. Certains changements sont très récents, comme l'obligation pour les pharmaciens de signaler tout

évènement indésirable médicamenteux porté à leur connaissance et non plus seulement ceux relatifs aux médicaments qu'ils ont délivrés [81].

La figure 6 schématise l'organisation de la pharmacovigilance en France ainsi que les différents acteurs qui y participent :

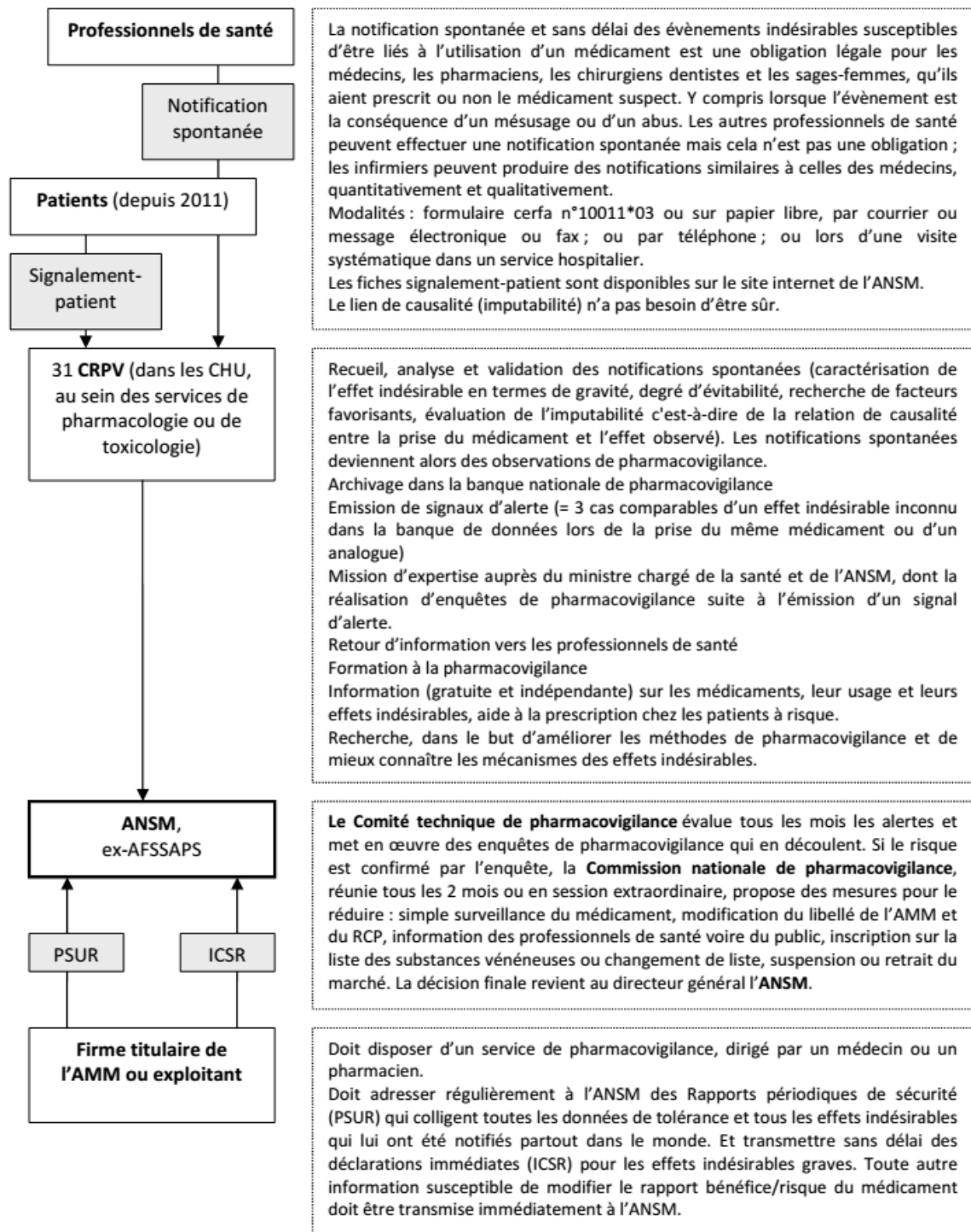


Figure 6 : Organisation de la pharmacovigilance en France [82, 83, 84,85].

#### 4.4.3 Organisation de la pharmacovigilance au Maroc :

##### a. Historique :

Au Maroc, les premières tentatives d'implantation de la Pharmacovigilance, ont débuté au niveau académique, en 1985, au sein des deux Facultés de Médecine de Rabat et de Casablanca. En 1988, la création du centre Anti Poison a constitué le fer de lance de l'implantation de la pharmacovigilance dans le système de santé publique et par la suite la création du Centre National de Pharmacovigilance et de son développement, à l'instar de la pharmacovigilance internationale.

##### Les dates qui ont marqué l'histoire de la pharmacovigilance au Maroc :

- **1991** : Une circulaire ministérielle (N° 2 DR/10) a été établie, elle reconnaît le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) et incite les professionnels de Santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments.
- **1992** : Le CNPV a été le premier centre Africain et Arabe à être admis comme membre du Centre collaborateur de l'O.M.S pour la surveillance des Effets Indésirables des Médicaments (UMC) ; il est le 34<sup>ième</sup> membre du réseau international.
- **1997** : la circulaire Ministérielle (n°3DMP/97) crée la commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) au sein de la Direction du Médicament et de la pharmacie.
- **1998** : Le CNPV est nommé point focal pour la surveillance des effets indésirables post vaccinaux.
- **1999** : Une circulaire ministérielle a été établie, obligeant les professionnels de santé à la déclaration des effets indésirables des vaccins.
- **2003** : paraissait la première édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Une validation de ce document a été faite en 2006 lors d'un séminaire national et en présence des différents intervenants nationaux.
- **2006** : La publication de la loi 17-04 sur la pharmacie et le médicament mentionne dans son article 6 les objectifs de la pharmacovigilance.
- **2007** : Le CNPV, a été désigné par l'OMS comme centre formateur en pharmacovigilance pour les pays francophones.
- **2011** : le CNPV est nommé Centre Collaborateur de l'OMS.

**b. Le système national de pharmacovigilance :**

Le système National de Pharmacovigilance comprend le Centre National de Pharmacovigilance, le Comité Technique de Pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (voir figure 7).

**Ce système national a pour objectifs de:**

- ✓ Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé.
- ✓ Déceler aussi précocement que possible les effets nuisibles résultant d'un mésusage, d'une dépendance, ou d'une mauvaise qualité d'une santé.
- ✓ Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts.
- ✓ Développer la formation et l'information, en matière d'effets indésirables des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que dans certaines conditions du public.
- ✓ Donner des avis techniques motivés aux personnalités et aux organismes ayant un pouvoir légal de décision sur l'autorisation d'utilisation et de réglementation des produits de santé.
- ✓ Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé.
- ✓ Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché [86].

**- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) :**

Le CNPV travaille en tandem avec le Centre Anti Poison du Maroc (CAPM) avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement. Il a pour mission, de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du Système National de pharmacovigilance de gérer moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des structures régionales de pharmacovigilance.

Le CNPV définit les orientations de la pharmacovigilance et veille au respect des procédures des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Il est chargé de :

- Organiser les activités de la pharmacovigilance au niveau national et régional.
- Assurer la coordination de la pharmacovigilance au profit des différents programmes de santé.
- Assurer le fonctionnement du comité technique de pharmacovigilance.
- Gérer la base de données nationale des effets indésirables des produits de santé.
- Assurer les relations avec le centre international de pharmacovigilance d'Upssala (UMC).
- Générer des Alertes dans le domaine de la pharmacovigilance et saisir la Commission Nationale de Pharmacovigilance chaque fois que c'est nécessaire.
- Donner un avis technique sur la sécurité des médicaments.
- Réaliser et coordonner toute enquête visant à mieux évaluer l'ampleur d'un effet indésirable médicamenteux.
- Assurer l'information sur l'usage rationnel du médicament et des effets indésirables médicamenteux auprès des autorités, des professionnels de santé, des médias et du public.
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables médicamenteux des produits de santé.
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé.
- Coordonner et développer la pharmacovigilance au sein des programmes de santé.
- Transmettre de rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance à la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

- **Le Comité Technique de Pharmacovigilance :**

Le Comité Technique de Pharmacovigilance auprès du CNPV est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour missions de :

- Evaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés au Maroc.
- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV.
- Programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner le résultat.
- Répondre à toute demande d'avis scientifique par la Commission Nationale de Pharmacovigilance.
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité Technique est présidé par le Directeur du CNPV.

Ses membres sont :

- Le représentant de la pharmacovigilance du service de la santé militaire.
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé.
- Six experts médecins spécialistes.
- Un médecin privé.
- Un pharmacien d'officine.
- Deux pharmacologues.
- Un épidémiologiste.
- Un statisticien.

Le Comité Technique se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande de président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

- **La Commission Nationale de Pharmacovigilance :**

La commission Nationale de Pharmacovigilance est l'instance officielle consultative chargée de :

- Donner un avis au Ministre de la santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et les accidents liés l'emploi d'un médicament ou tous autres produits de santé.
- Donner un avis consultatif au Ministre de la Santé pour toute question se rapportant à la Pharmacovigilance.
- Proposer au Ministre de la Santé toute enquête ou travaux nécessaires à une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament.
- Informer le CNPV de toute mesure concernant la commercialisation et le retrait des médicaments.

Elle est composée des représentants des structures suivantes :

- La Direction du Médicament et de la pharmacie.
- Le Centre National de Pharmacovigilance.
- Centre Hospitaliers Universitaires.
- Responsables de programmes de santé.
- Conseil de l'Ordre des Médecins.
- Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.
- Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II.
- Laboratoire National de Contrôle des médicaments vétérinaires.

La commission Nationale se réunit sur la demande de président chaque fois qu'une question est à l'ordre du jour.

c. Organigramme du système Marocain de pharmacovigilance :

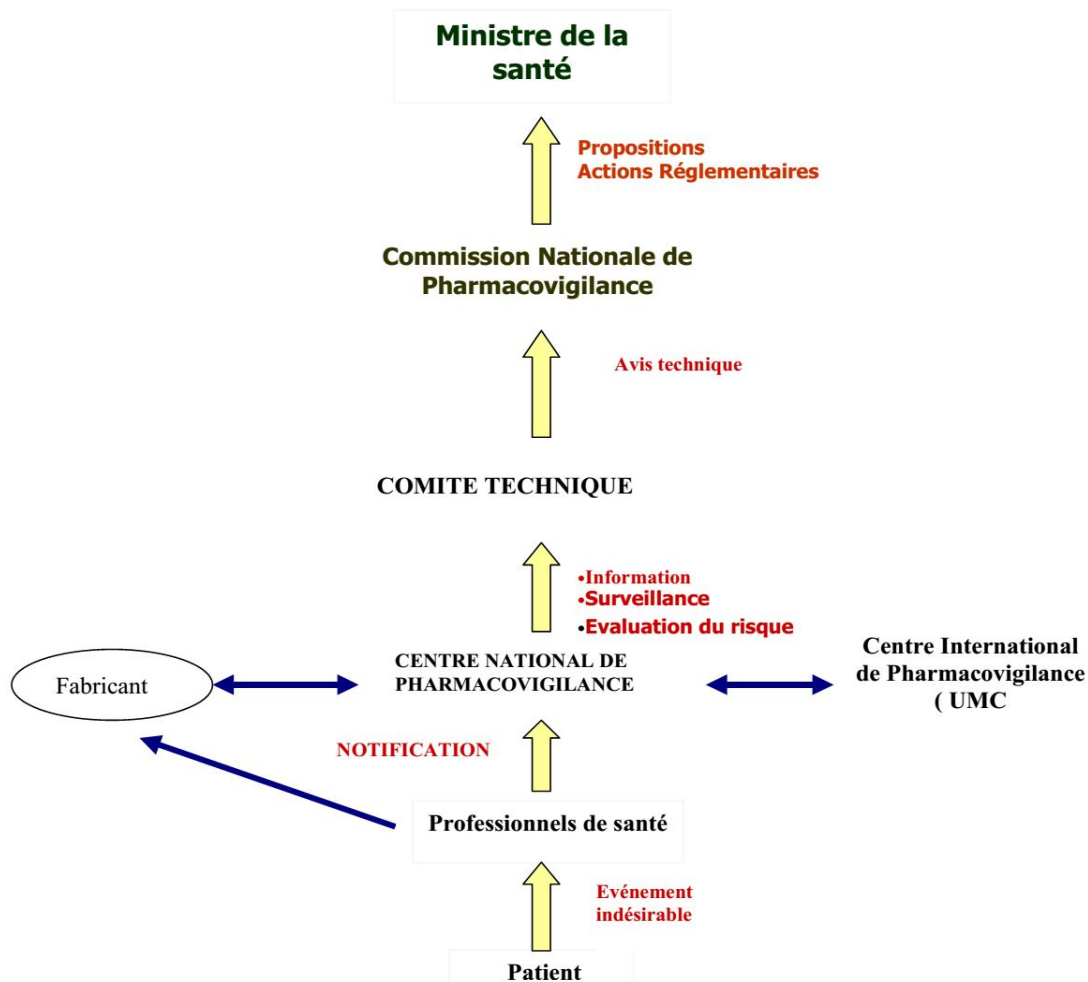


Figure 7 : Organigramme du système marocain de pharmacovigilance [86].

#### 4.4.4 Place de la pharmacovigilance en cancérologie :

##### a. L'effet indésirable médicamenteux : spécificité en oncologie

Les anticancéreux sont l'une des premières classes de médicaments impliquées dans la pathologie iatrogène [87]. Ceci peut être expliqué par :

- Le mécanisme d'action antiprolifératif de la plupart des anticancéreux rend la toxicité hématologique et digestive indissociable du traitement lui-même. Les effets indésirables médicamenteux font le plus souvent partie intégrante du cancer [88, 89, 90, 91, 92,93].
- Une autre spécificité de l'effet indésirable en cancérologie est que « le » médicament responsable de l'effet observé est le plus souvent une association de médicaments et d'une (ou plusieurs) autre(s) thérapeutique(s) (radiothérapie, par exemple), ce qui peut, dans certains cas, augmenter le risque d'effets indésirables médicamenteux.
- La survenue d'effets retardés, n'apparaissant parfois que plusieurs semaines, mois ou années après la fin d'une chimiothérapie, est également une caractéristique des médicaments anticancéreux (fibroses pulmonaires, leucémie, etc.) [94,95]. Dans cette situation la mise en évidence du lien causal entre la survenue du cancer et l'exposition à un traitement est difficile à mettre en place et n'est possible qu'en ayant recours à des registres de cancer.
- Enfin, les anticancéreux sont des médicaments pour lesquels existent des risques très spécifiques liés à des erreurs d'administration [96,97].

**b. L'intérêt de l'application de la pharmacovigilance en cancérologie :**

Les agents cytotoxiques présentent un index thérapeutique étroit, les EIM sont majeurs et s'adressent à des patients fragilisés. Tous ces éléments cités, expliquent bel et bien l'intérêt de suivre au long terme les patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses. Cette surveillance ne peut être mise en place que par l'instauration d'un système de pharmacovigilance efficace assurant une gestion permanente des différents événements indésirables observés et une évaluation continue de la balance bénéfice-risque des traitements anticancéreux utilisés.

Il paraît peu réaliste de demander de notifier tous les effets graves des médicaments anticancéreux. En revanche, il est important de notifier tout effet indésirable qui semble « inattendu », non connu ou particulièrement sévère ou « inacceptable » en regard du bénéfice attendu. Cela est particulièrement vrai pour les médicaments récemment mis sur le marché, mais aussi pour les médicaments plus anciens utilisés dans une nouvelle indication, ce qui va permettre de mieux connaître et prévenir le risque, et en diffusant l'information, d'améliorer les conditions d'utilisation des médicaments anticancéreux.



*Matériels et méthodes*

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la tolérance des médicaments anticancéreux chez les patients de l'Institut National d'Oncologie de Rabat, cette évaluation est réalisée par :

- ✓ La description des événements indésirables observés par grade en se basant sur l'échelle de la NCI CTCAE version 4.0 ;
- ✓ L'étude de l'imputabilité des différents événements indésirables observés en employant la méthode française d'imputabilité réactualisée ;
- ✓ La conduite à tenir devant les anomalies détectées, en vue d'une possible prévention de la toxicité et par la suite une meilleure prise en charge du patient atteint du cancer.

## **II. TYPE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude descriptive transversale prospective des patients suivis à l'hôpital de jour de l'Institut Nationale d'Oncologie Rabat, qui a concernée 105 observations colligées entre Février et Juin 2014.

## **III. MODALITES DE RECUEIL DES INFORMATIONS :**

La méthode de collecte de données a reposé sur :

- ✓ L'interview des patients, consentant reçus à l'hôpital du jour à travers un questionnaire permettant de recueillir :
  - Caractéristiques sociodémographiques des patients ;
  - Localisation du cancer et protocole thérapeutique suivi ;
  - Evènements indésirables apparus durant la période de traitement.
- ✓ Consultation des dossiers médicaux pour remplir les données relatifs à la toxicité hématologique.

#### **IV. CRITERE D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :**

##### **1. Critères d'inclusion :**

- Tous patients admis à l'hôpital du jour de l'INO pour une cure de chimiothérapie, et manifestant un événement indésirable
- Tous patients admis pour une cure de chimio-radiothérapie concomitante et qui a présenté une anomalie.

##### **2. Critères de non inclusion :**

- Patients admis à l'INO pour des séances de radiothérapie,
- Dossier médical incomplet.

#### **V. EXPLOITATION DES DONNEES :**

Nous avons défini pour chaque patient une fiche de notification et un questionnaire.

La fiche de notification contenait les informations suivantes :

- ✓ Données sur les événements indésirables :
  - Description clinique de l'EI,
  - Délai d'apparition de l'EI,
  - Evolution de l'EI,
- ✓ Données sur le traitement thérapeutique :
  - Médicaments administrés par DCI et nom de spécialité,
  - La dose,
  - Le rythme d'administration,
  - La voie d'administration.

## **VI. METHODES STATISTIQUES :**

Les données ont été enregistrées sur une base de données Excel et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 13.0.

L'analyse a comporté aussi une analyse descriptive avec calcul des fréquences, des moyennes et écartype, des médianes et quartiles (Le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> quartile).

Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.



*Résultats*

## I. DESCRIPTION DE L'ETUDE :

Dans notre étude descriptive transversale, nous avons rapportées 105 notifications concernant des patients sous chimiothérapie anticancéreuse et radiothérapie chimiothérapie concomitante (RCC), ayant présentés des événements indésirables, durant la période d'inclusion entre Février et Juin 2014.

Nous avons reçu le consentement de tous les patients recrutés ainsi grâce, aux fiches de notifications et du questionnaire élaboré, nous avons pu décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques ainsi que les différentes toxicités en rapport avec le traitement médicamenteux.

## II. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE :

### 1. Sexe :

Dans notre étude, le sexe de la population est réparti comme suit : 76 patients sont de sexe féminin (72,38%) et 29 patients sont de sexe masculin (27,61%), le sex- ratio est : 0,38 en faveur du sexe féminin, comme le montre le figure 8 :

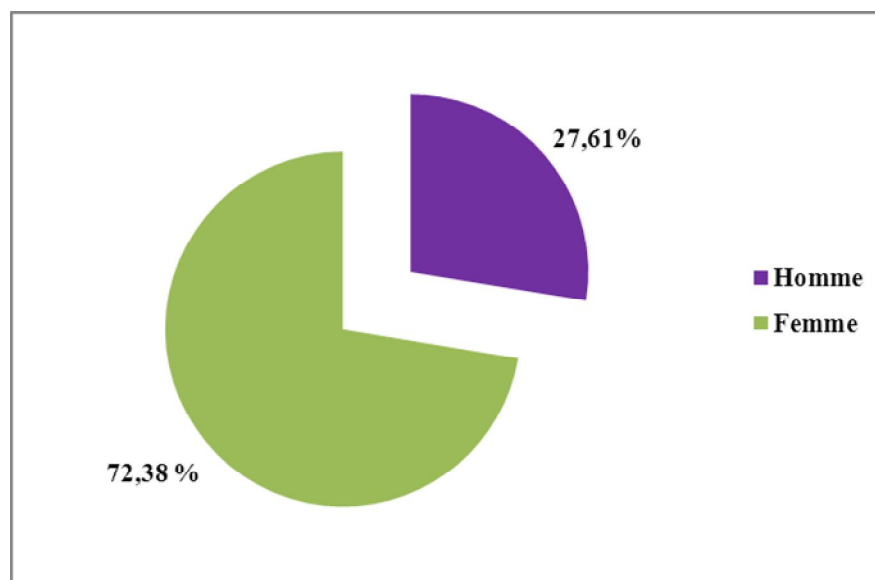


Figure 8 : Répartition de la population de l'étude par sexe.

## 2. Age :

Les patients de l'étude avaient à l'admission un âge moyen de  $51,55 \pm 13,041$  dont 26,66% avaient un âge compris entre 51 et 60 ans.

La répartition des patients par tranche d'âge est établie sur la figure 9 :

Tranche d'âge (ans)	< 20 ans	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Nombre de cas	1	6	17	26	28	21	6

Figure 9 : Répartition des patients de l'étude par tranche d'âge.

## 3. Antécédents :

Nous avons noté, dans la présente étude, qu'un groupe de patients avaient des antécédents de différentes catégories à savoir :

- Tabagisme : 11 cas.
- Alcoolisme : 1 cas.
- Tabagisme et alcoolisme : 4 cas.
- Appendicectomie : 6 cas.
- Opérés pour hémorroïdes : 2 cas.
- Cholécystectomie : 1 cas.
- Opéré pour fistule anale : 3 cas.

La figure 10 montre le pourcentage des différentes catégories d'antécédents retrouvées dans l'étude :

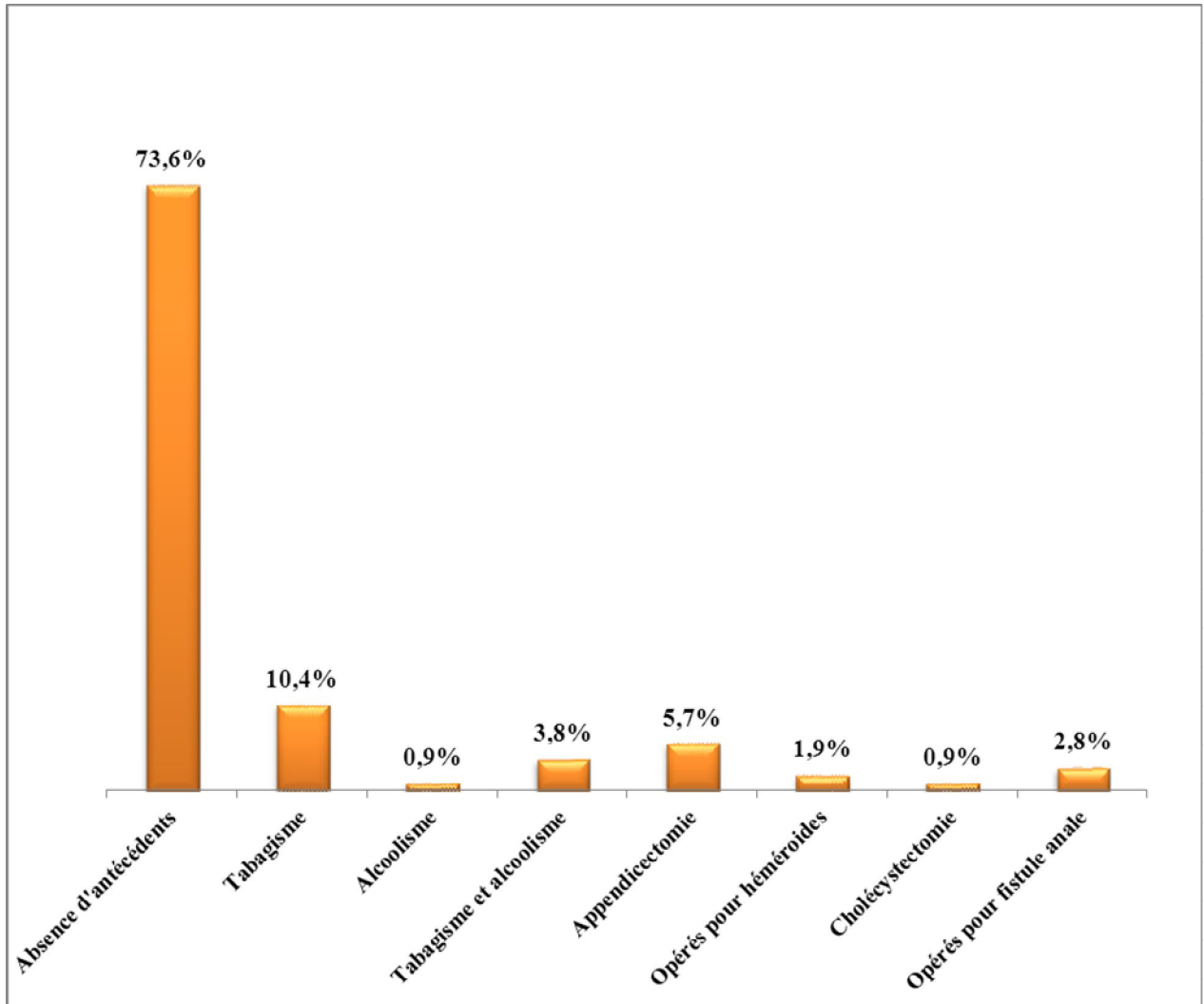


Figure 10 : Répartition des différentes catégories d'antécédents de la population de l'étude.

#### 4. Comorbidités :

Par la présente étude, nous avons constaté qu'un certain nombre de patients présentait un ou plusieurs troubles secondaires au cancer, alors que 75,50% (80 cas) de notre population ne présentait aucune comorbidité.

Les différentes comorbidités retrouvées ainsi que leurs pourcentages sont représentés dans la figure 11 :

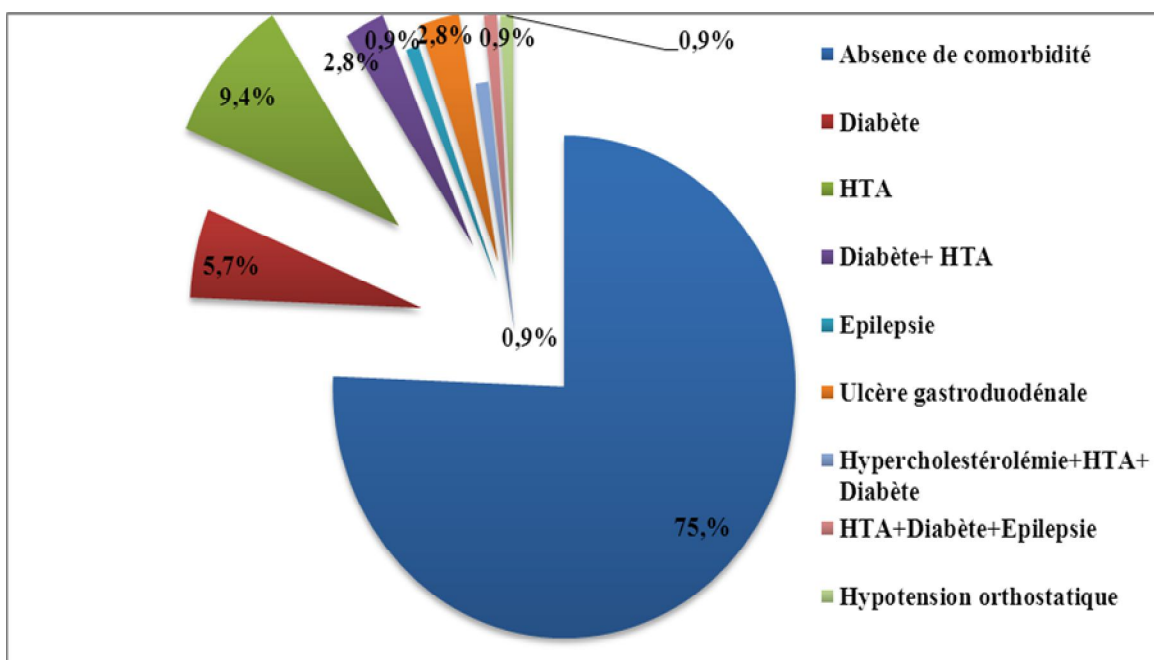


Figure 11 : Les différentes comorbidités retrouvées dans la population de l'étude.

### III. DONNEES SUR LE CANCER :

#### 1. Localisation :

Les patients de notre étude, présentaient des cancers de localisations différentes.

Le cancer du sein se situait en premier rang représentant 27,4% (29 cas) de l'ensemble de la population, suivie du cancer colorectal avec 21,7% (23 cas).

La figure 12 schématise les différentes localisations avec leurs pourcentages :

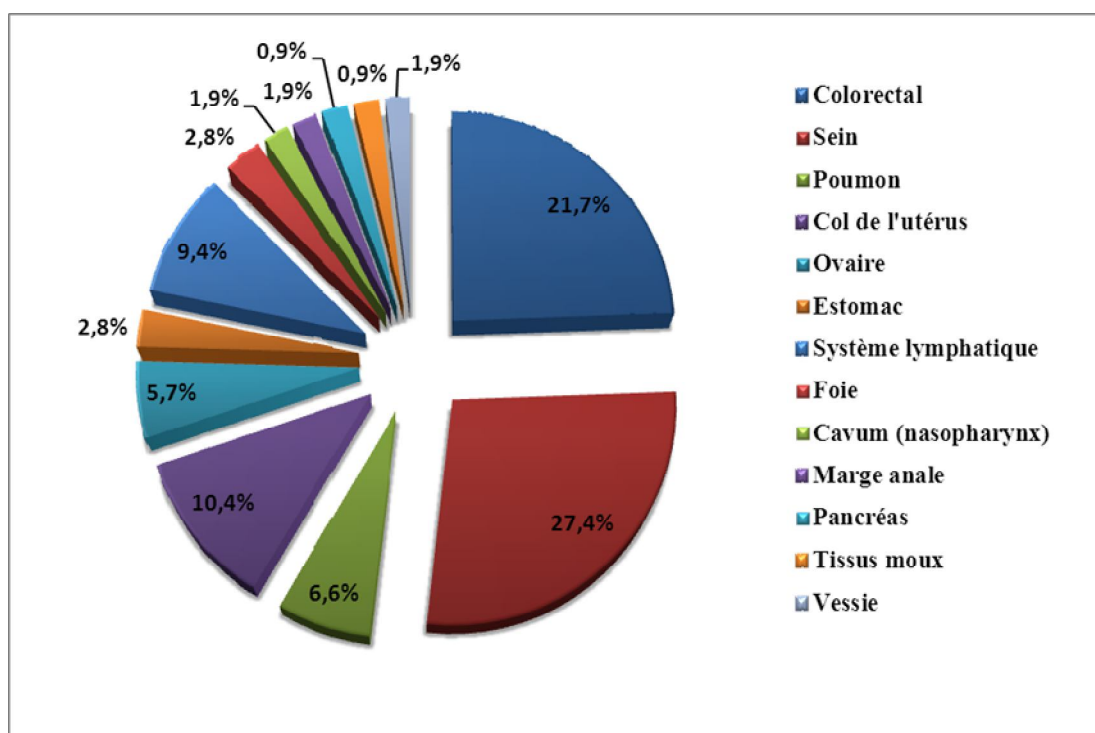


Figure 12 : Répartition des différents cancers par localisation.

## 2. Type histologique :

Différents types histologiques ont été décrits au sein de notre population d'étude.

L'adénocarcinome est le type le plus répandu, il représente 46,2% (49 cas) de l'ensemble de la population suivie du cancer canalaire infiltrant avec 27,4% (29 cas).

La figure 13 représente les différents types histologiques de la population de l'étude avec leurs pourcentages :

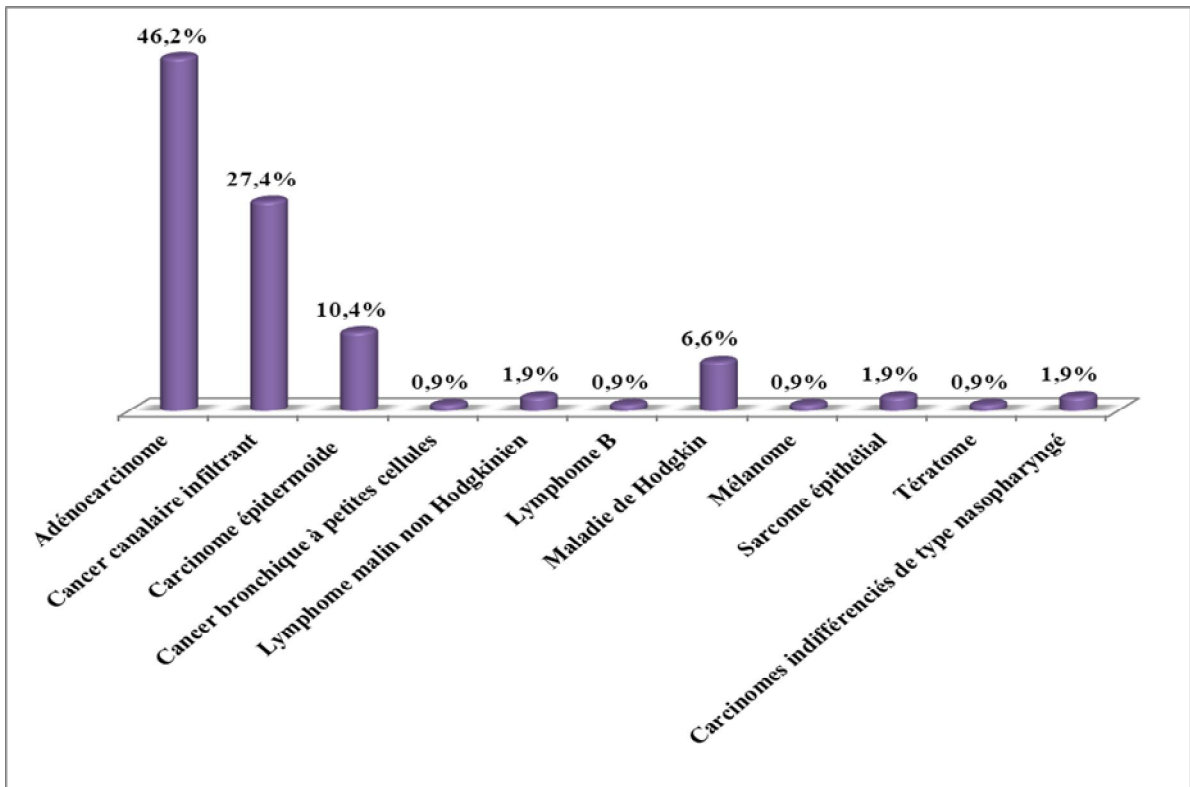


Figure 13 : Les différents types histologiques de la population d'étude.

### 3. Métastase :

La présence de métastases a été observée chez 36 (34%) patients, alors que 69 (66%) patients avaient un cancer non métastatique ; comme le montre la figure 14 :

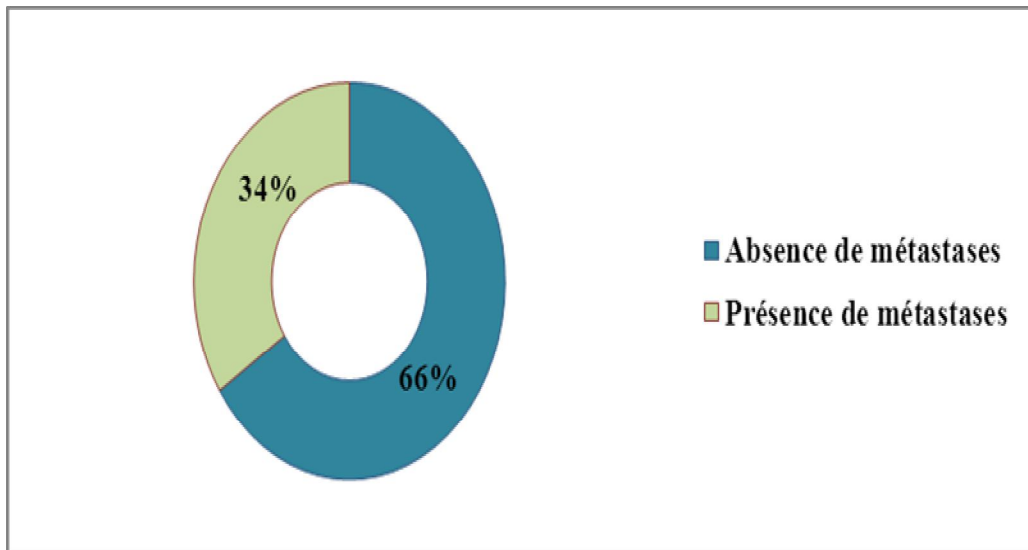


Figure 14 : Répartition des patients selon la présence ou l'absence de métastases.

#### IV. DONNEES SUR LE TRAITEMENT THERAPEUTIQUE :

##### 1. Chimiothérapie anticancéreuse et RCC :

Les 97 (92,38%) patients de l'étude étaient sous chimiothérapie anticancéreuse et seuls 8 cas étaient sous radiochimiothérapie concomitante (RCC) comme le montre la figure 15 :

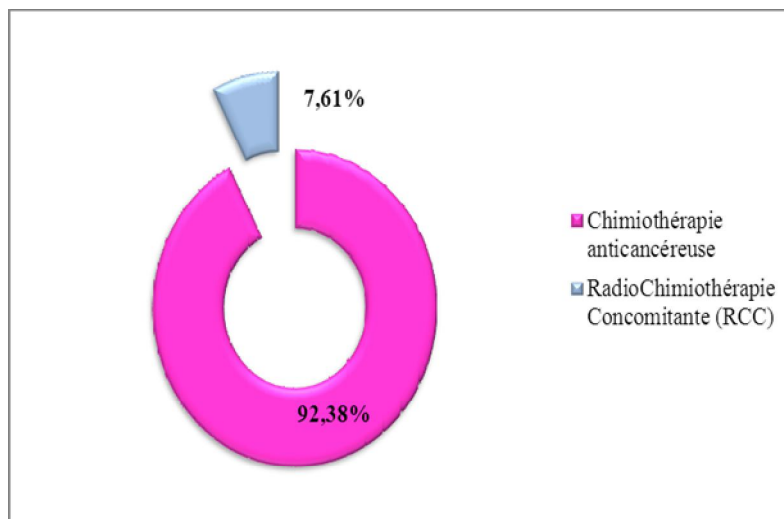


Figure 15 : Répartition des patients selon la thérapie adoptée.

##### 2. Protocole thérapeutique :

Dans notre étude, 34 protocoles de chimiothérapie anticancéreuse ont été rapportés.

Le XELOX et le *Docétaxel* en monothérapie, constituent les protocoles les plus majoritaires, avec un même pourcentage celui de 16,19% (17 cas).

Le tableau suivant représente les différents protocoles de l'étude avec les pourcentages correspondants.

<b>XELOX (cancer colorectal)</b>	<i>Capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>) Oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup>)</i>	17	
<b>DOCETAXEL MONOTHERAPIE (cancer du sein)</b>	<i>Docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup>)</i>	17	
<b>CISPLATINE RCC (cancer du col et cavum)</b>	<i>Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>)</i>	9	
<b>PACLITAXEL- CARBOPLATINE (cancer de l'ovaire)</b>	<i>Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) Carboplatine (AUC5 à 7)</i>	10	
<b>FOLFOX (cancer colorectal métastatique)</b>	<i>Acide Folinique (400 mg/m<sup>2</sup>) Oxaliplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) 5 Fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup>)</i>	5	
<b>GEMOX (cancer du pancréas)</b>	<i>Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) Oxaliplatine (100 mg/m<sup>2</sup>)</i>	5	
<b>RCHOP (LMNH)</b>	<i>Cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>) Doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) Vincristine (2 mg/m<sup>2</sup>) Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)</i>	3	
<b>AC60 (cancer du sein)</b>	<i>Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) Doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>)</i>	3	
<b>ABVD (MDH)</b>	<i>Dacarbazine (375 mg/m<sup>2</sup>) Vinblastine (6 mg/m<sup>2</sup>) Bléomycine (10 mg/m<sup>2</sup>) Doxorubicine (25 mg/m<sup>2</sup>)</i>	2	
<b>BEVACIZUMAB- XELIRI (cancer colorectal métastatique)</b>	<i>Irinotécan (250 mg/m<sup>2</sup>) Capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) Bevacizumab (7,5 mg/kg)</i>	2	
<b>VINOURELBINE (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>)</i>		1,90%
<b>TRASTUZUMAB- DOCETAXEL (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Trastuzumab (4 kg/mg) Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>)</i>		
<b>Cisplatine- LV5FU (cancer de l'estomac)</b>	<i>Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) Acide folinique (400 mg/m<sup>2</sup>) 5 Fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup>)</i>	2	1,90%
<b>Carboplatine – Gemcitabine (CBNPC)</b>	<i>Carboplatine (AUC5) Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>)</i>		3,81%
<b>Paclitaxel monothérapie (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)</i>		1,90%
<b>Cisplatine – Etoposide (CBPC)</b>	<i>Cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>)</i>		1,90%
<b>FOLFIRI (cancer colorectal)</b>	<i>Irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>) Acide Folinique (400 mg/m<sup>2</sup>) 5 Fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>EOF (cancer de l'estomac)</b>	<i>Epirubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) Oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup>) 5 Fluorouracile (200 mg/m<sup>2</sup>)</i>	1	0,95%

<b>Trastuzumab J1-J21 (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Trastuzumab (6mg/kg)</i>		0,95%
<b>Cisplatine – Paclitaxel (CBNPC)</b>	<i>Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) Cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Cyclophosphamide-Fludarabine (Lymphome)</b>	<i>Fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup>) Cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>BEP (tératome ovarien)</b>	<i>Bleomycine (30 mg/m<sup>2</sup>) Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) Cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Trastuzumab-Vinorelbine (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Trastuzumab (4 mg/kg) Vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Cisplatine – Gemcitabine</b>	<i>Gemcitabine (1200 mg/m<sup>2</sup>) Cisplatine (70 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Ifosfamide monothérapie (sarcome des tissus mous)</b>	<i>Ifosfamide (2000 mg/ m<sup>2</sup>) Mesna (2000 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Bevacizumab XELOX (cancer colorectal métastatique)</b>	<i>Bevacizumab (7.5 mg/kg) Oxaliplatine (130 mg/ m<sup>2</sup>) Capecitabine (1000 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>BEACOPP RENFORCE (MDH)</b>	<i>Bleomycine (10 mg/ m<sup>2</sup>) Etoposide (200 mg/ m<sup>2</sup>) Doxorubicine (35 mg/ m<sup>2</sup>) Cyclophosphamide (1250 mg/ m<sup>2</sup>) Vincristine (1,4 mg/ m<sup>2</sup>) Procarbazine (100 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Cisplatine –Doxorubicine (cancer du col de l'utérus)</b>	<i>Doxorubicine (60 mg/ m<sup>2</sup>) Cisplatine (50-60 mg/ m<sup>2</sup>)</i>	1	0,95%
<b>EMCO (MDH)</b>	<i>Etoposide (150 mg/ m<sup>2</sup>) Méthotrexate (160 mg/ m<sup>2</sup>) Cyclophosphamide (1000 mg/ m<sup>2</sup>) Vincristine (1,4 mg/ m<sup>2</sup>) Folinate de calcium (50 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>LV5FU2 (cancer colorectal)</b>	<i>Acide Folinique (400 mg/ m<sup>2</sup>) 5 Fluorouracile (400 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>CHOP (Lymphome B)</b>	<i>Cyclophosphamide (750 mg/ m<sup>2</sup>) Doxorubicine (50 mg/ m<sup>2</sup>) Vincristine (1,4 mg/ m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Capecitabine monothérapie (cancer du sein métastatique)</b>	<i>Capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>Gemcitabine – Vinorelbine (CBNPC)</b>	<i>Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%
<b>XELIRI (cancer colorectal)</b>	<i>Irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>) Capecitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>)</i>		0,95%

**Tableau XXXIV : Les différents protocoles thérapeutiques de l'étude.**

## V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES TOXICITE OBSERVEES CHEZ LA POPULATION DE L'ETUDE :

### 1. Toxicités communes:

Sur l'ensemble des toxicités communes, la toxicité digestive constitue la part majoritaire avec un pourcentage de 42,03%, cette dernière a été décrite 132 fois.

En dernier lieu, on trouve le syndrome de lyse tumorale avec un pourcentage de 0,31%, ce dernier été décrit dans une seule notification.

La figure 16, représente le pourcentage de chaque toxicité parmi les cinq toxicités communes (digestive, hématologique, cutanéomuqueuse et phanérienne, gonadique et le syndrome de lyse tumorale).

Ce pourcentage représente la part de chaque toxicité commune décrite dans les différentes notifications :

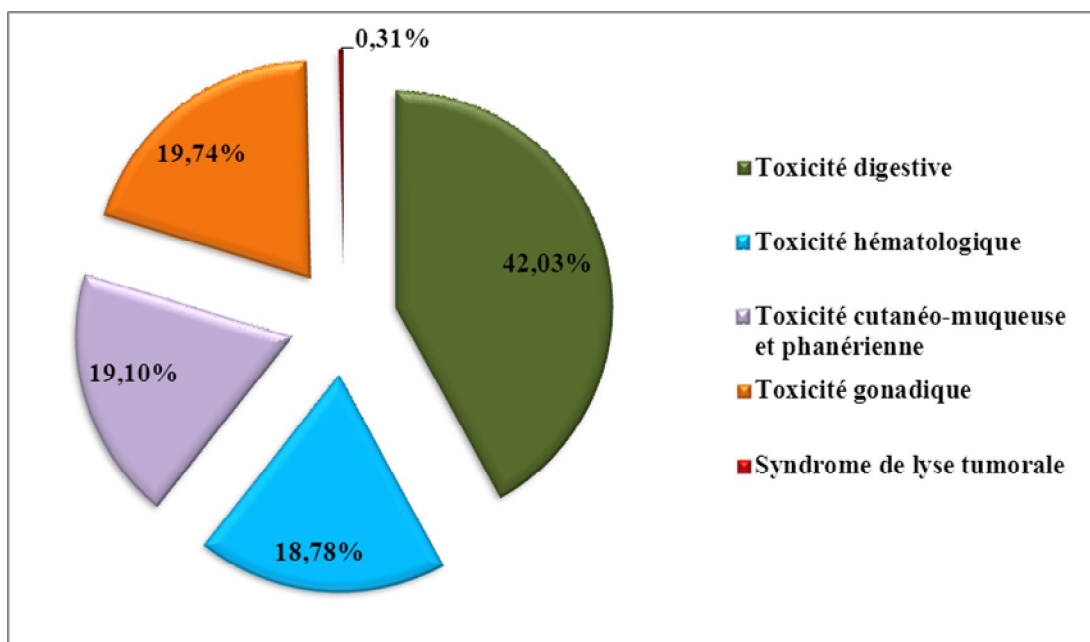


Figure 16 : Répartition des différentes toxicités communes rapportées dans les notifications.

### 1.1. Toxicité digestive :

La toxicité digestive englobe plusieurs effets indésirables médicamenteux, les nausées et vomissements sont les effets les plus rencontrés, ils représentent 49,24%,(ils ont été cités 65 fois dans les notifications rapportées) ; alors que les dysgueusies ne représentent que 3,78% (ils ont été décrits 5 fois) de l'ensemble de cette toxicité.

La figure 17 représente les pourcentages des EIM appartenant à la toxicité digestive.

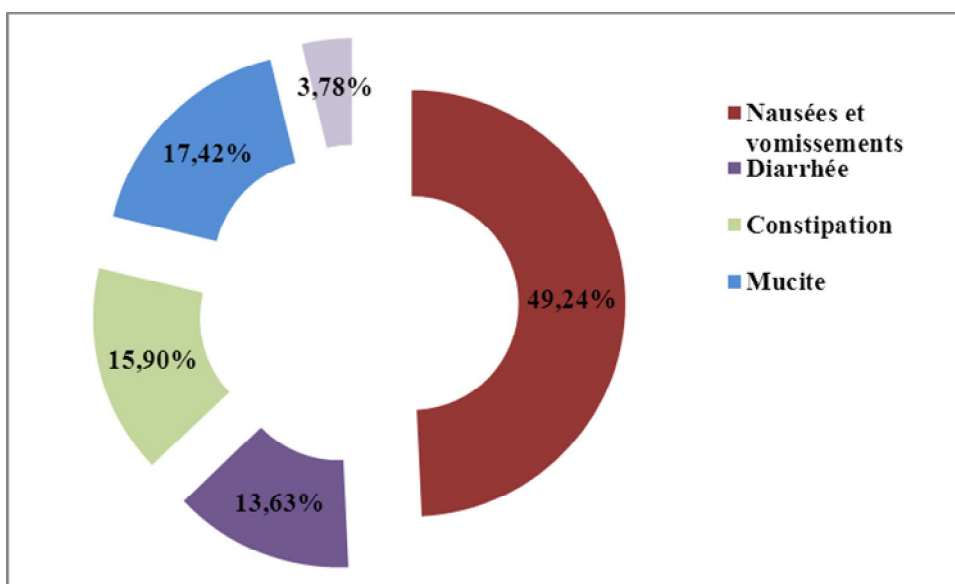


Figure 17 : Répartition des EIM de la toxicité digestive.

Les nausées et les vomissements sont les effets indésirables les plus rapportés dans notre étude; 64 patients l'ont déclaré représentant ainsi un pourcentage de 60,92%.

Tandis que les dysgueusies sont les moins citées avec un pourcentage de 4,76% (5 patients).

La figure 18 représente le pourcentage des EIM de la toxicité digestive, retrouvé dans la population de l'étude.

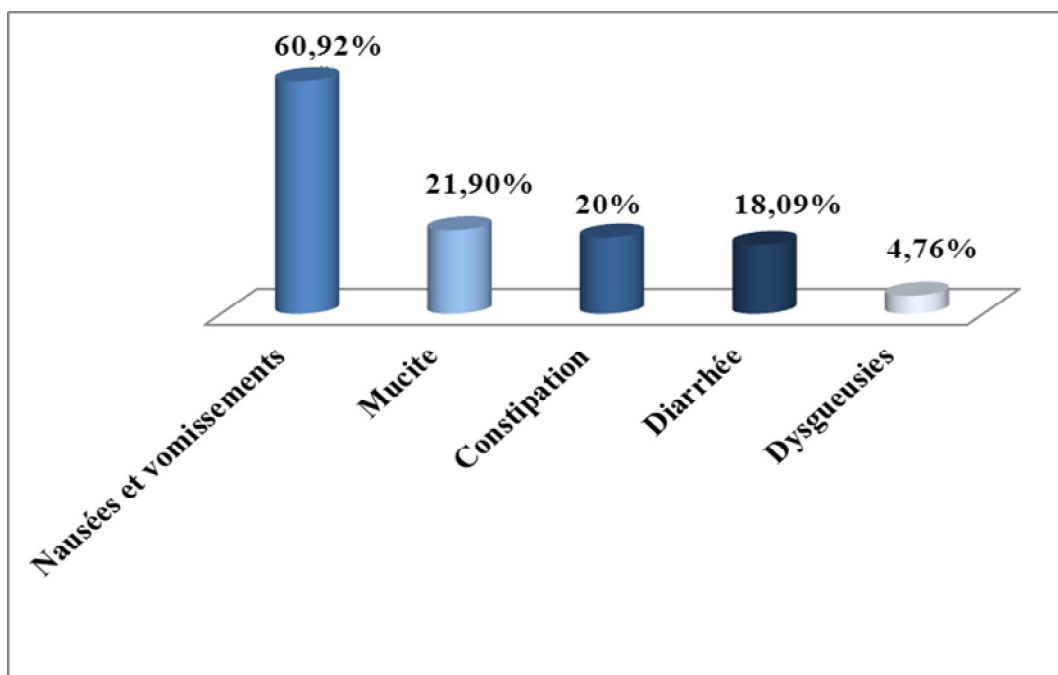


Figure 18 : Répartition des EIM de la toxicité digestive chez la population de l'étude.

- **Grades des nausées et des vomissements :**

La classification des EIM a été faite par grade selon l'échelle de la NCI CTCAE version 4.0.

Les patients de l'étude prennent plusieurs médicaments anticancéreux dans le cadre d'un protocole thérapeutique donné ; ainsi on a représenté les différents grades des EIM en fonction des protocoles thérapeutiques.

La figure 19 schématise le grade des nausées et des vomissements en fonction des protocoles thérapeutiques les plus cités en liaison avec cet EIM.

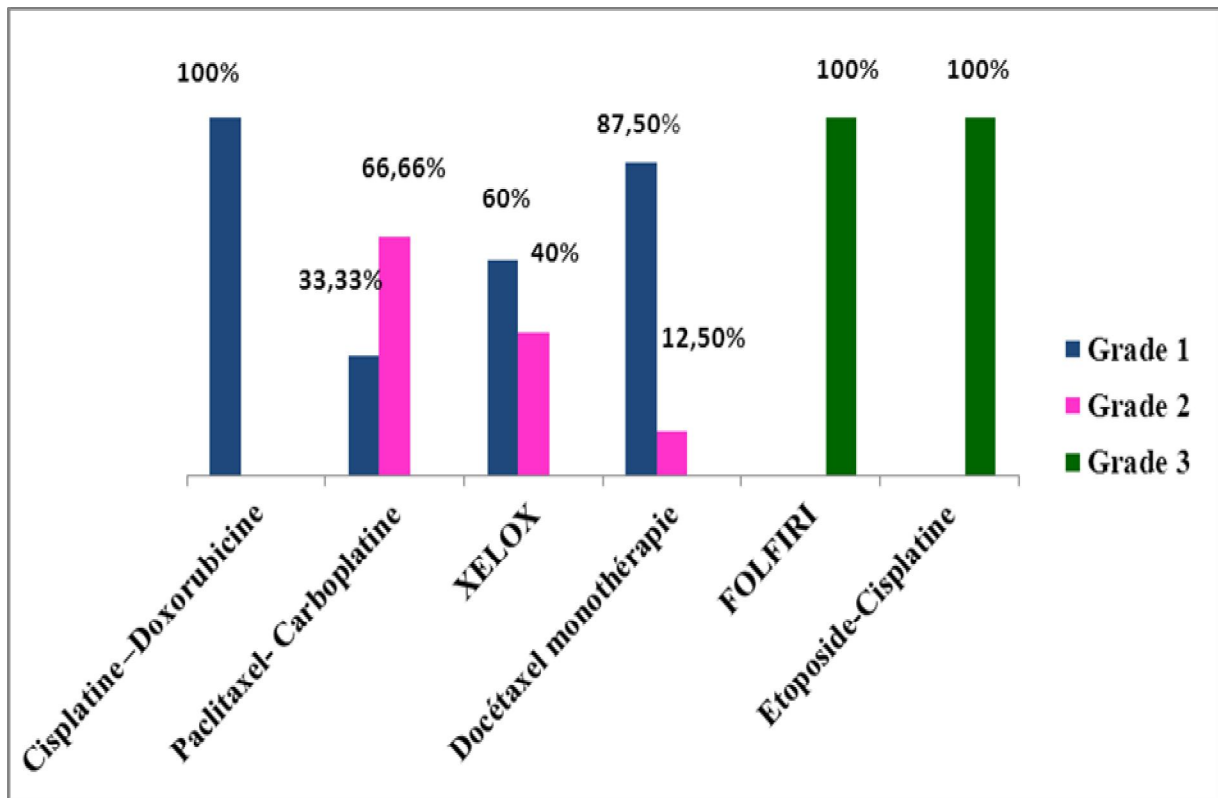


Figure 19 : Différents grades des nausées et vomissements en fonction de certains protocoles thérapeutiques.

- **Grades de mucite :**

La figure 20 représente les différents grades des mucites en fonction des protocoles thérapeutiques les plus décrit avec cet EIM.

Une patiente sous FOLFIRI- *Bevacizumab* a présenté une mucite évoluée de grade 4, comme le montre la figure 20 :

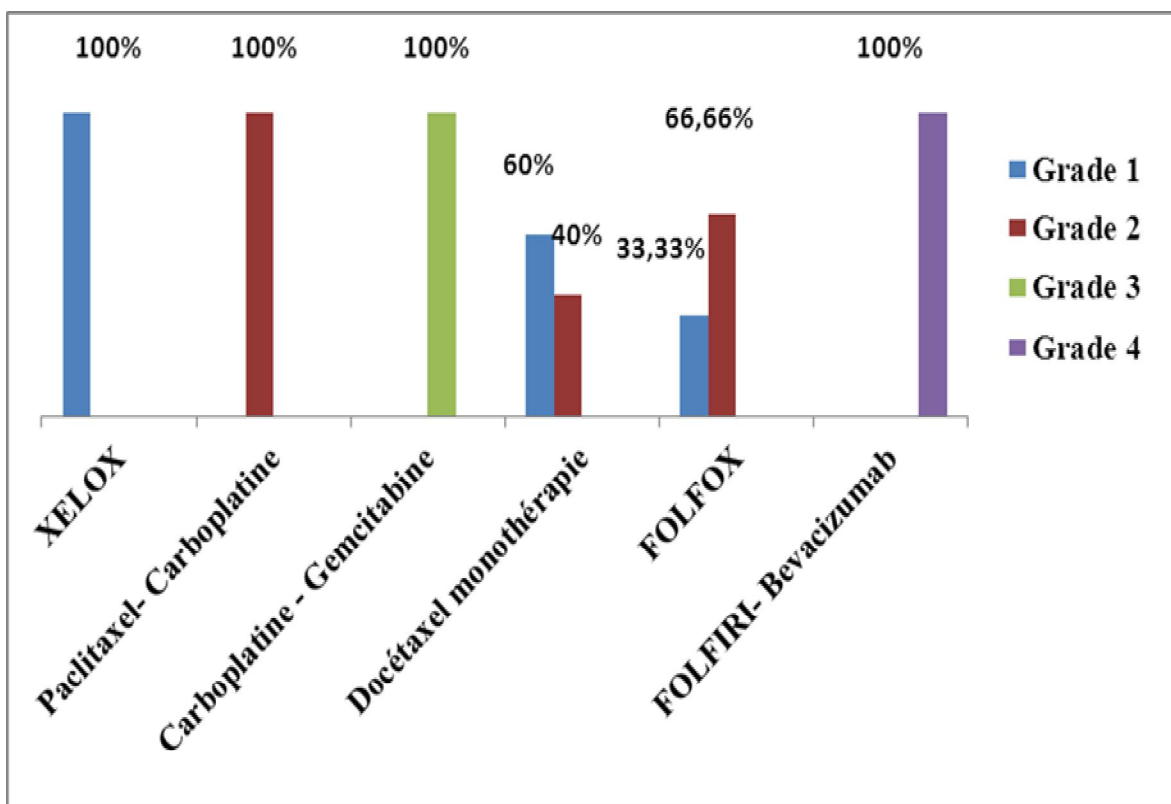


Figure 20 : Répartition des grades de la mucite en fonction de certains protocoles thérapeutiques.

- **G grades de diarrhée :**

Certains patients sous RCHOP (un patient), ABVD (un patient) et *gemcitabine – cisplatine* (un patient) ont déclarés qu'ils souffraient de diarrhée sévère de grade 3, au cours du traitement. la figure 21 schématise les différents grades de diarrhée en fonction des protocoles les plus impliqués dans l'apparition de cet EIM :

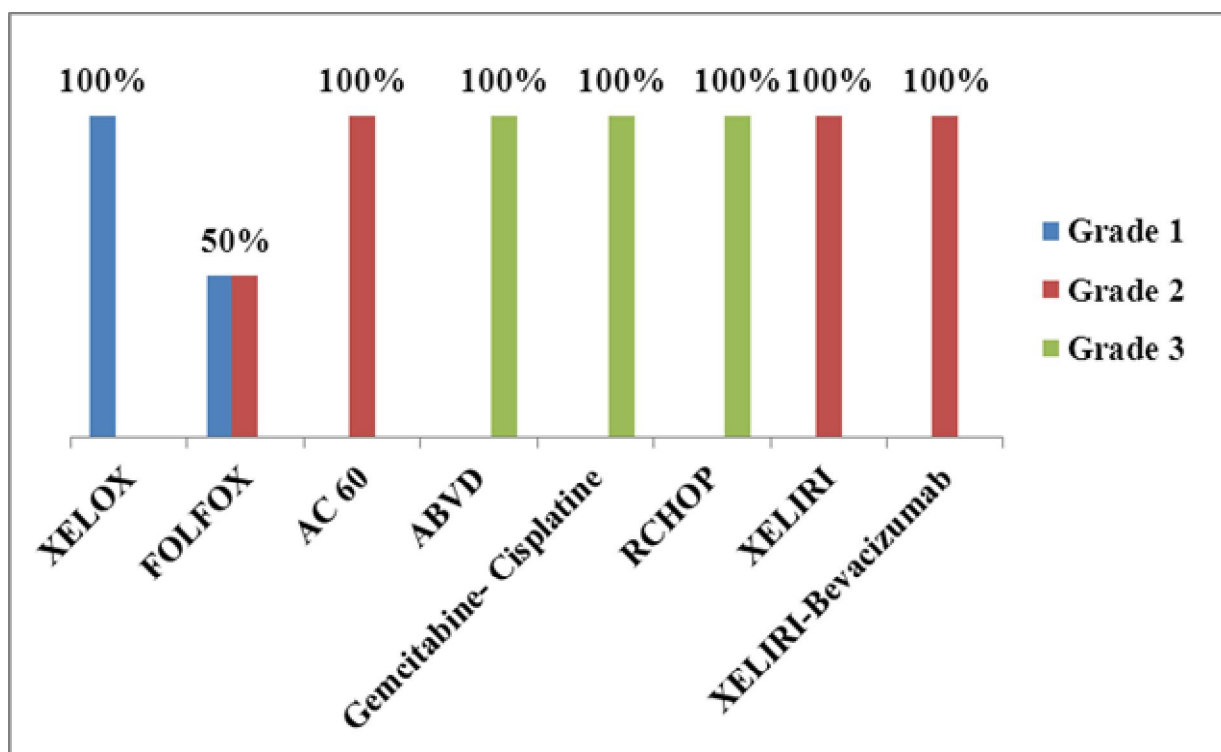


Figure 21 : Répartition des grades de la diarrhée en fonction des protocoles thérapeutiques les plus impliqués.

- **Grades de constipation :**

Les protocoles thérapeutiques qui sont associés à l'apparition des différents grades de constipation, sont schématisés sur la figure 22.

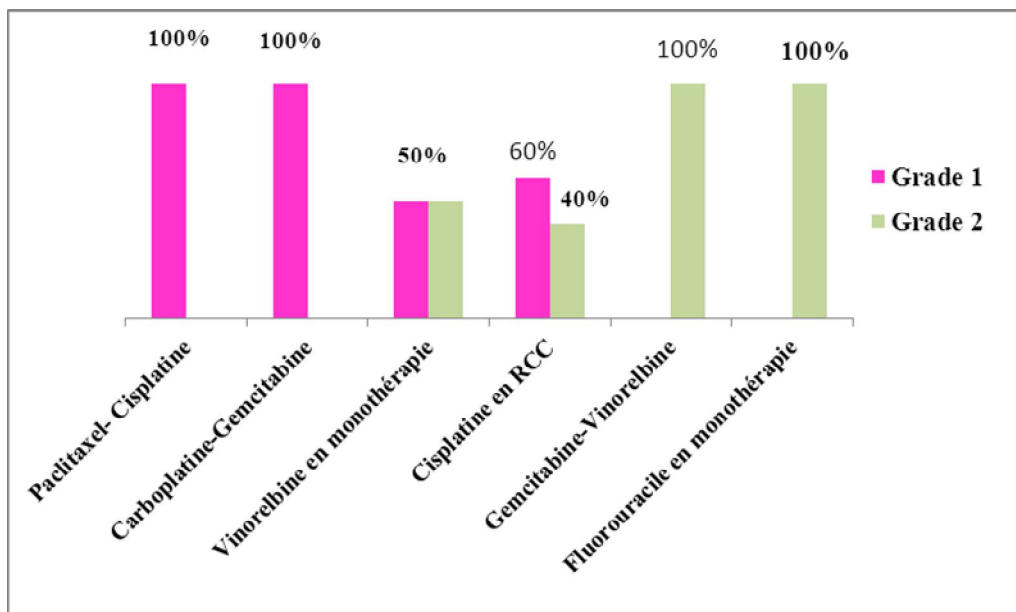


Figure 22 : Les grades de la constipation en fonction des protocoles thérapeutiques.

**1.2. Toxicité hématologique :**

La neutropénie, l'anémie et la thrombopénie sont les effets indésirables hématologiques rapportés par les patients de notre étude.

La neutropénie constitue l'effet indésirable le plus déclaré, en effet elle représente 47% (elle a été citée 29 fois) de l'ensemble de la toxicité hématologique.

La part qu'occupe chaque EIM dans la toxicité hématologique est représentée dans la figure 23.

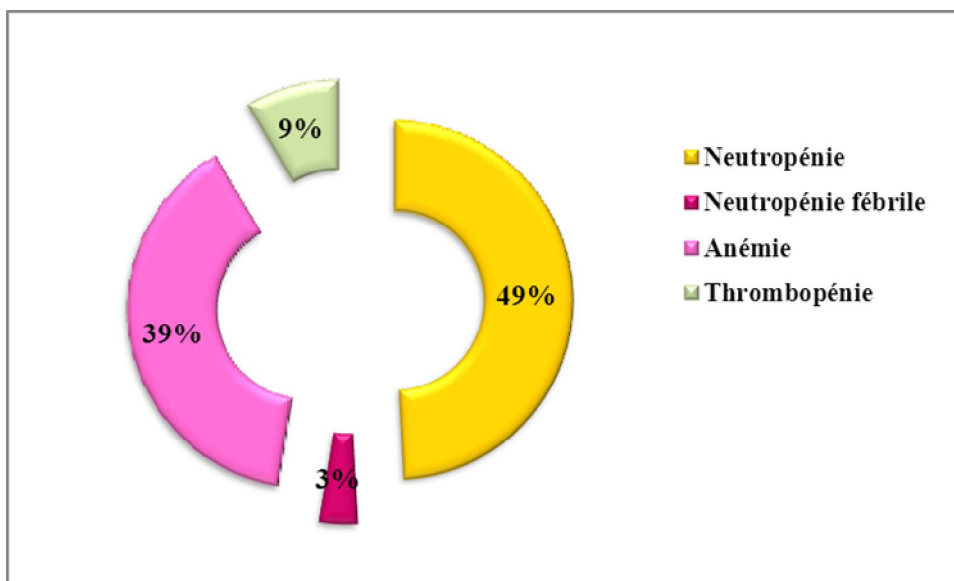


Figure 23 : Répartition des EIM formant la toxicité hématologique.

Les 31 patients de notre étude (30%) ont manifesté une neutropénie, tandis que 7 d'entre eux (7%) ont présenté une thrombopénie.

La figure 24 présente le pourcentage des effets indésirables hématologiques au sein de la population de l'étude.

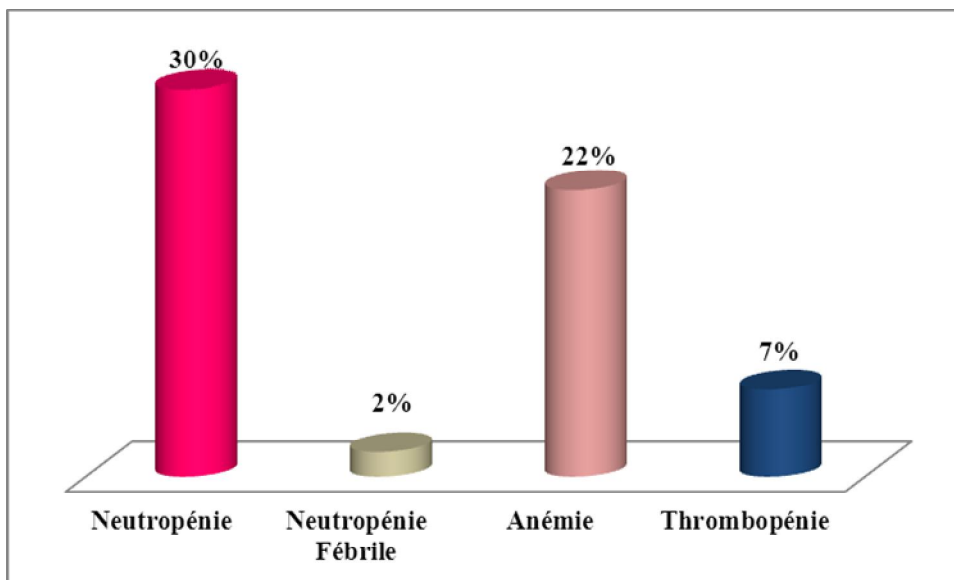


Figure 24 : Répartition des effets indésirables hématologiques dans la population de l'étude.

- **Grades de neutropénie :**

Une neutropénie fébrile de grade 3 a été observée avec les protocoles suivants :

EMCO, BEACOPP et XILIRI-Bevacizumab.

La figure 25 montre la répartition des différents grades de la neutropénie en fonction des protocoles thérapeutiques avec lesquels la neutropénie a été fréquemment observés.

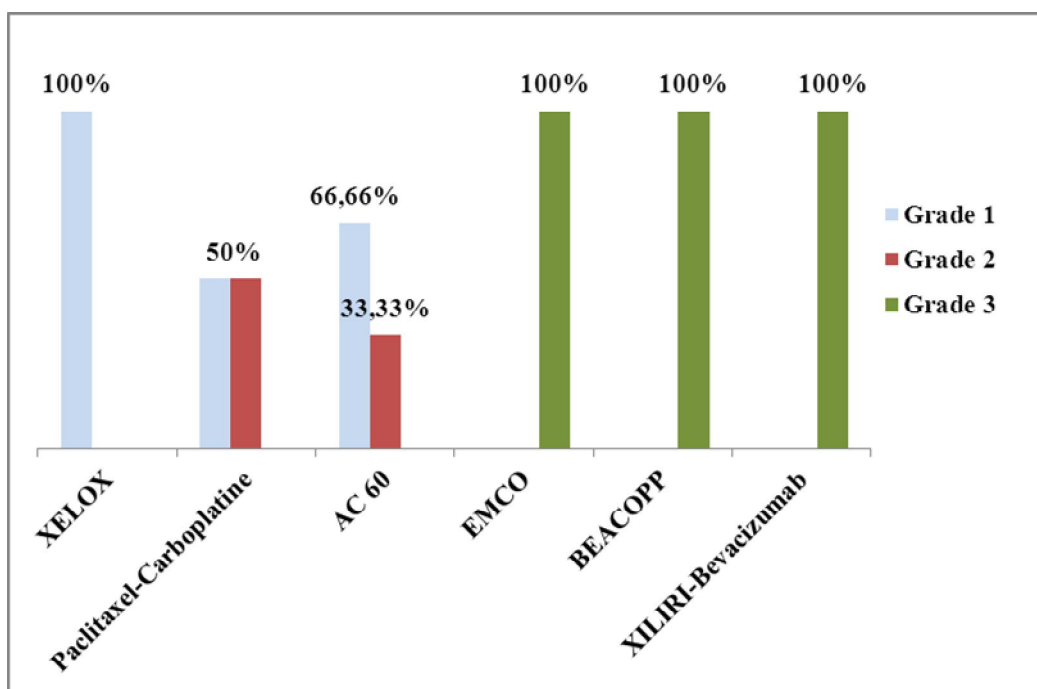


Figure 25 : Répartition des différents grades de la neutropénie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.

- **Grades anémie :**

La figure 26 représente les différents grades de l'anémie répartis en fonction des protocoles thérapeutiques les plus impliqués dans cet EIM.

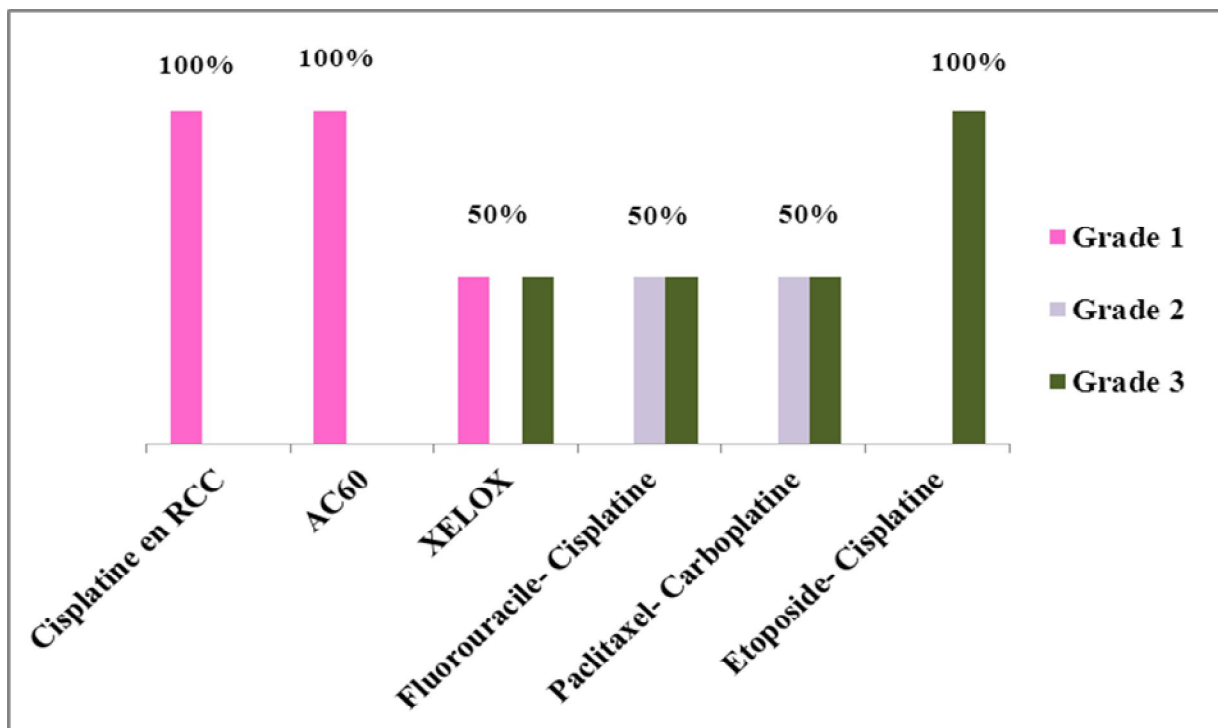


Figure 26 : Répartition des grades de l'anémie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.

### 1.3. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne :

L'alopecie est le principal effet indésirable appartenant à cette classe de toxicité. Elle représente 58% ( elle a été citée 35 fois) de l'ensemble des effets et en dernier lieu on trouve l'ecchymose avec un pourcentage de 1% (elle a été citée une seule fois).

La figure 27 schématise le pourcentage de chaque EIM formant la toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.

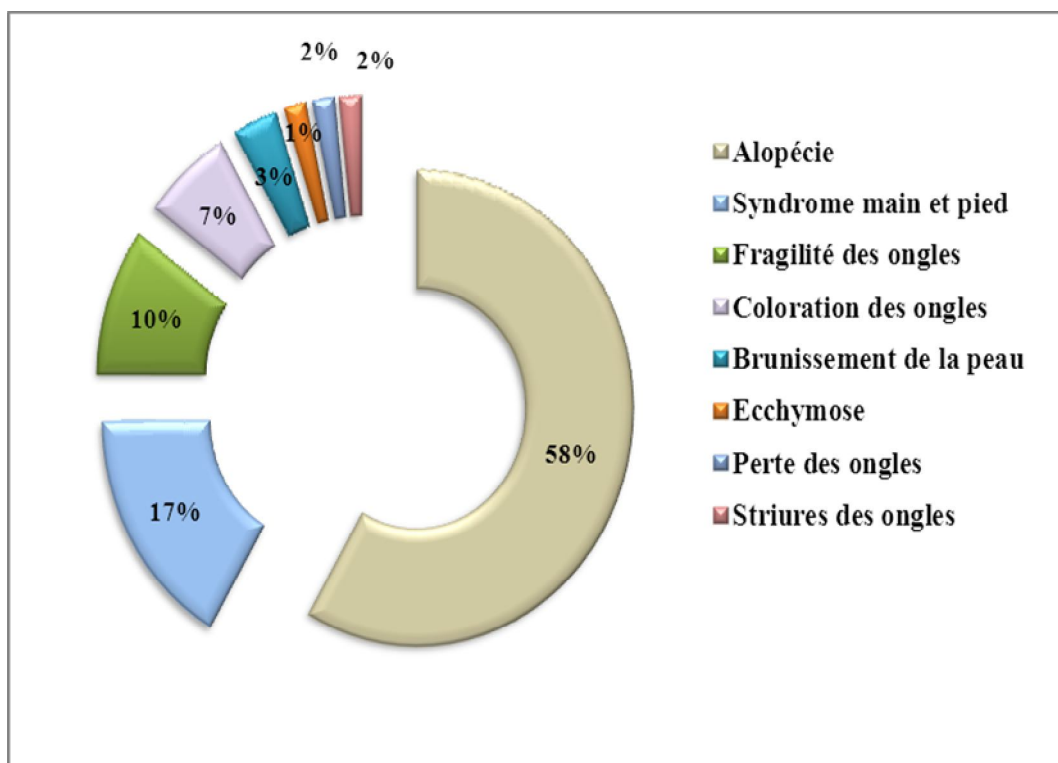


Figure 27 : Répartition des EIM de la toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.

L'alopecie chez s'est manifestée chez 35 patients (33,33%), alors qu'il y avait un seul patient (0,95%) présentant des striures au niveau des ongles.

La figure 28 montre le pourcentage des patients présentant des EIM de la toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.

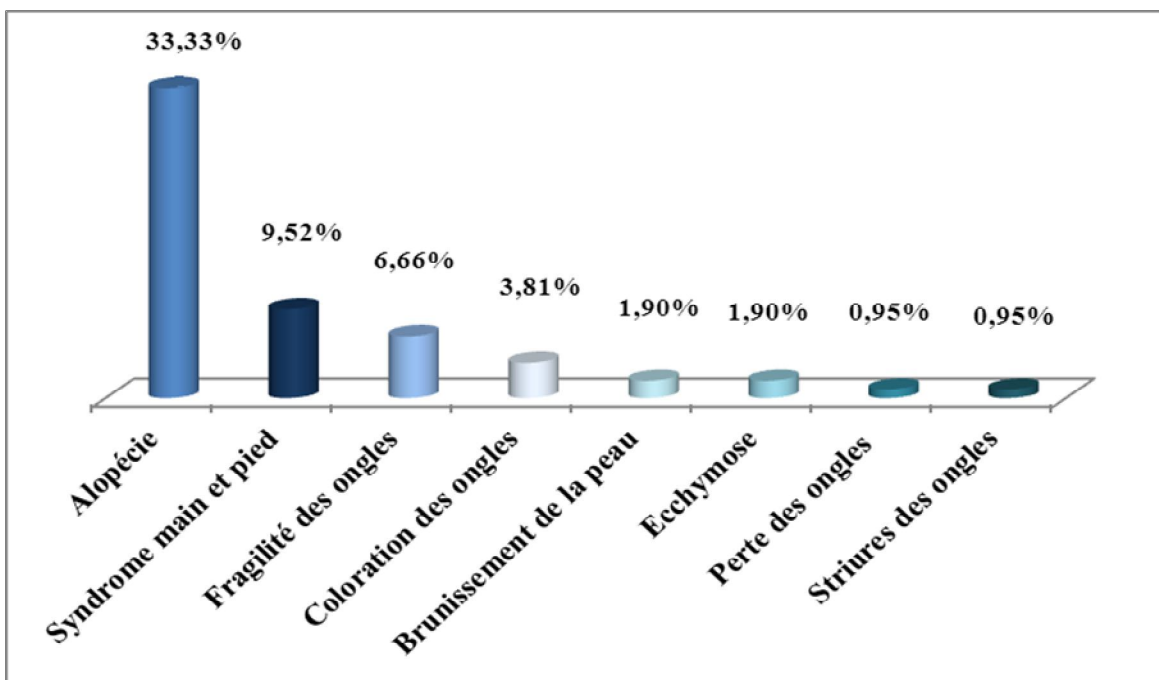


Figure 28: Répartition des patients présentant des EIM liés à toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.

- **Grades d'alopecie :**

Plusieurs protocoles thérapeutiques sont associés à l'apparition de l'alopecie.

La figure 29 montre la répartition des différents grades de l'alopecie en fonction des protocoles thérapeutiques pour lesquels on a eu un grand nombre de déclarations.

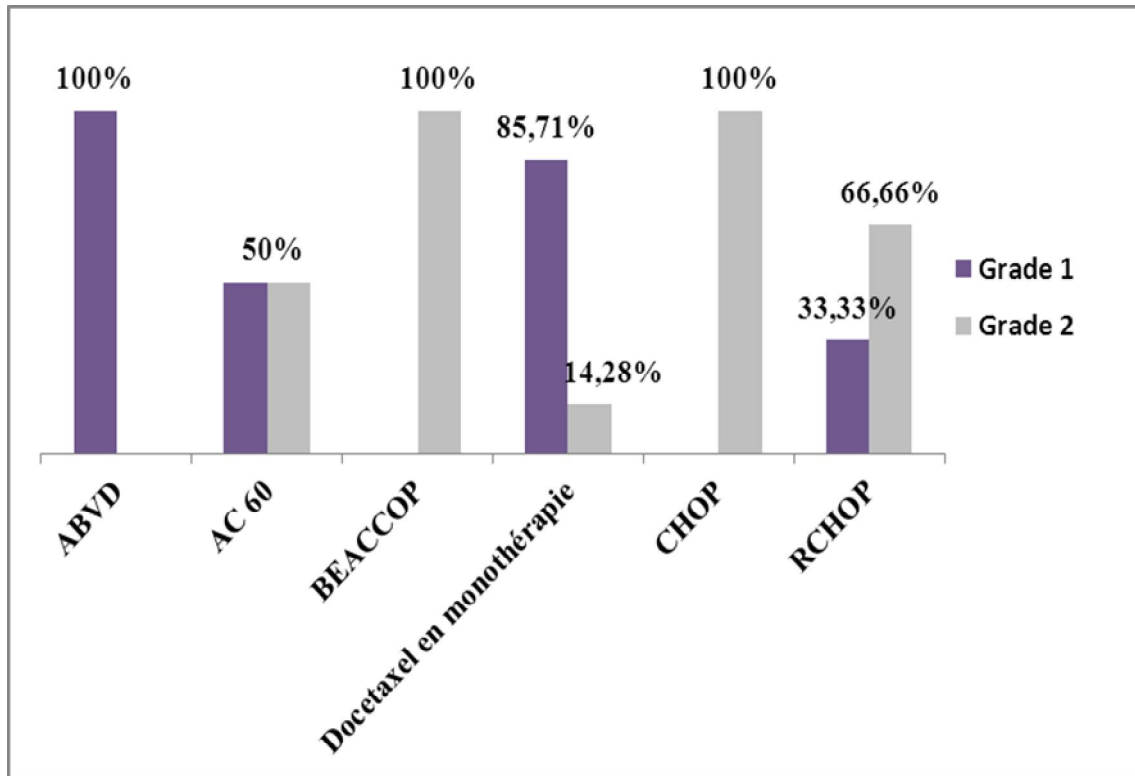


Figure 29 : Répartition des différents grades de l'alopecie en fonction de certains protocoles thérapeutiques.

- **Grades du syndrome mains-pieds :**

Le syndrome mains- pieds a été principalement observé avec des protocoles contenant la *Capecitabine* , les grades du syndrome en fonction des protocoles thérapeutiques, sont représentés sur la figure 30.

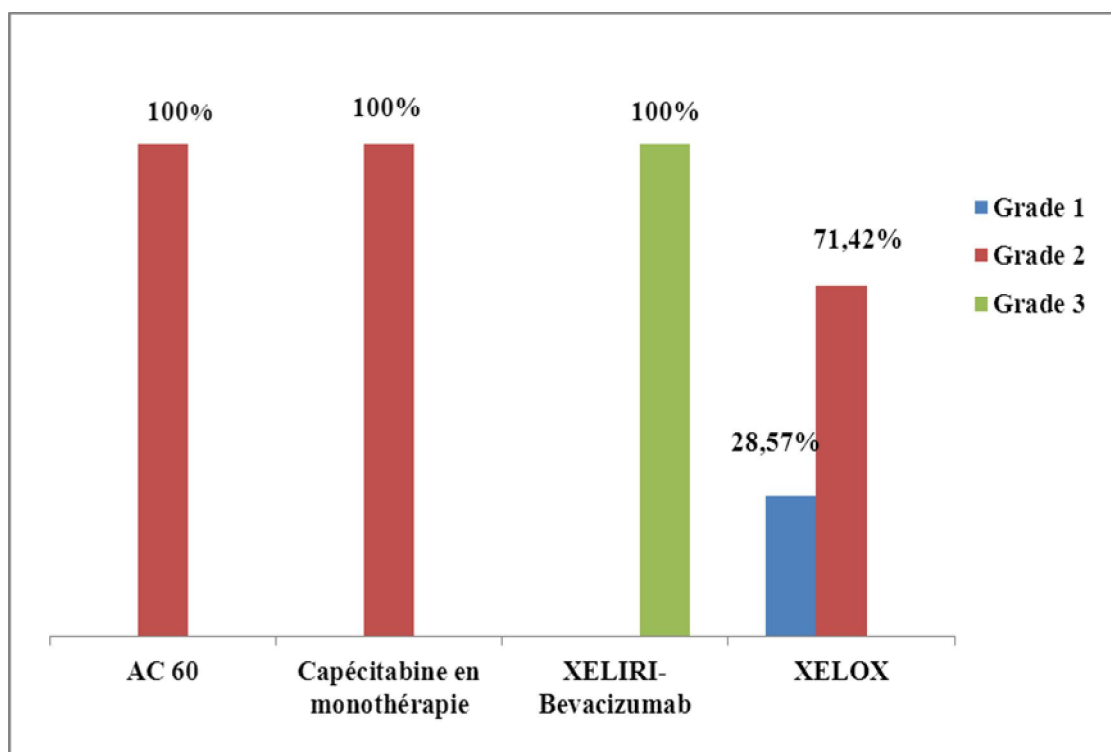


Figure 30 : Les grades du syndrome mains-pieds en fonction des protocoles thérapeutiques.

#### 1.4. Toxicité gonadique :

L'irrégularité du cycle menstruel est le principal effet indésirable de la toxicité gonadique, elle représente 48,38% (elle a été citée 30 fois) de l'ensemble de la toxicité.

Les différents EIM formant la toxicité gonadique sont représentés sur la figure 31.

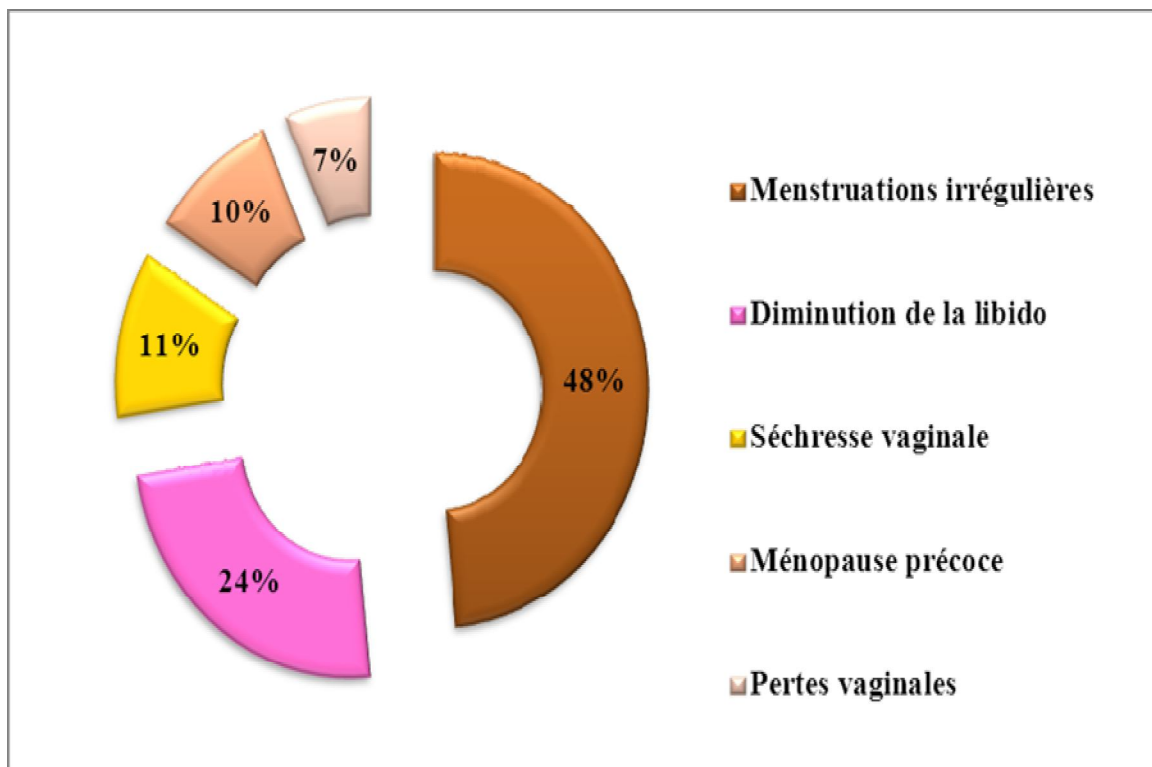


Figure 31 : Répartition des EIM de la toxicité gonadique.

Les 28,57% des patientes (30 patientes) de notre étude ont présenté des irrégularités du cycle menstruel, tandis que 3,80% des patients (4 patients) ont déclaré une diminution de la libido au cours des séances de traitement.

La figure 32 représente le pourcentage de ces différents EIM dans la population de l'étude.

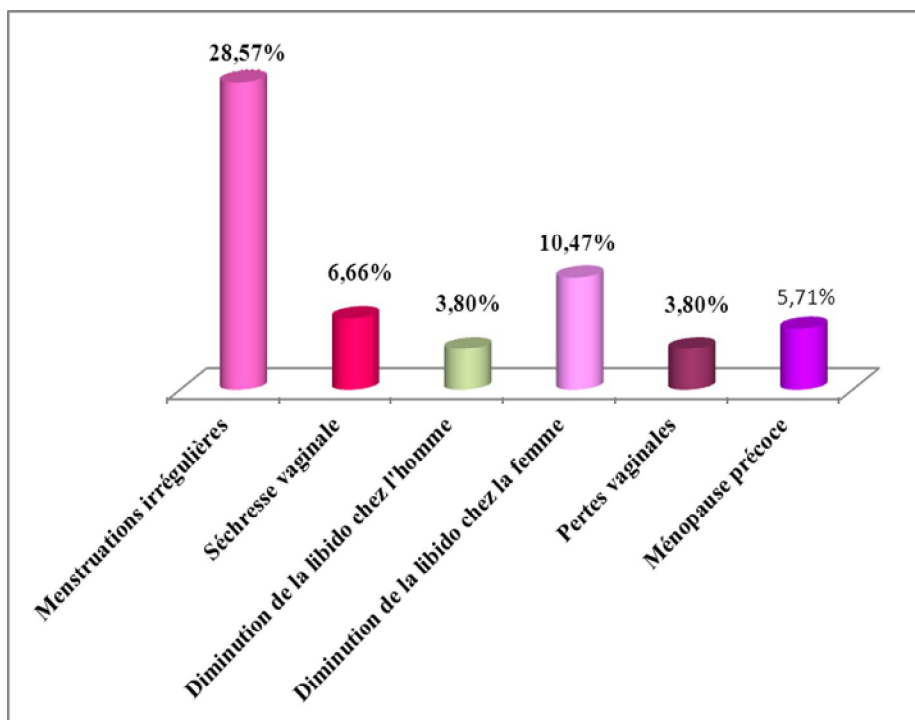


Figure 32 : Répartition des EIM de la toxicité gonadique dans la population de l'étude.

### 1.5. Syndrome de lyse tumorale :

Une patiente (0,95%), sous RCHOP, a présenté un syndrome de lyse tumorale qui a été détecté sur la base des résultats suivant :

- Augmentation du taux de l'acide urique (83mg/l)
- Augmentation de la kaliémie (4,19 mmol/l)
- Augmentation de la phosphatémie (3 mmol/l)
- Diminution de la calcémie (1 mmol/l).

## 2. Toxicités spécifiques :

La neurotoxicité représentée par, les manifestations neurologiques périphériques, constitue la toxicité la plus majoritaire, elle représente 42% de l'ensemble des toxicités spécifiques ; tandis que la toxicité cardiaque reste la plus minoritaire avec un pourcentage de 5%.

La figure 33 représente la répartition des différentes toxicités spécifiques retrouvées dans notre étude.

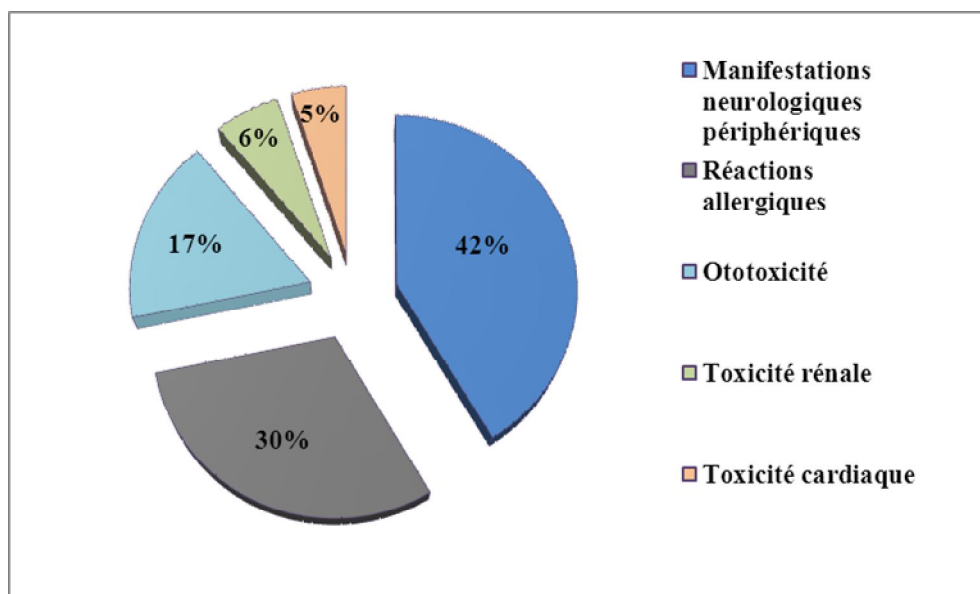


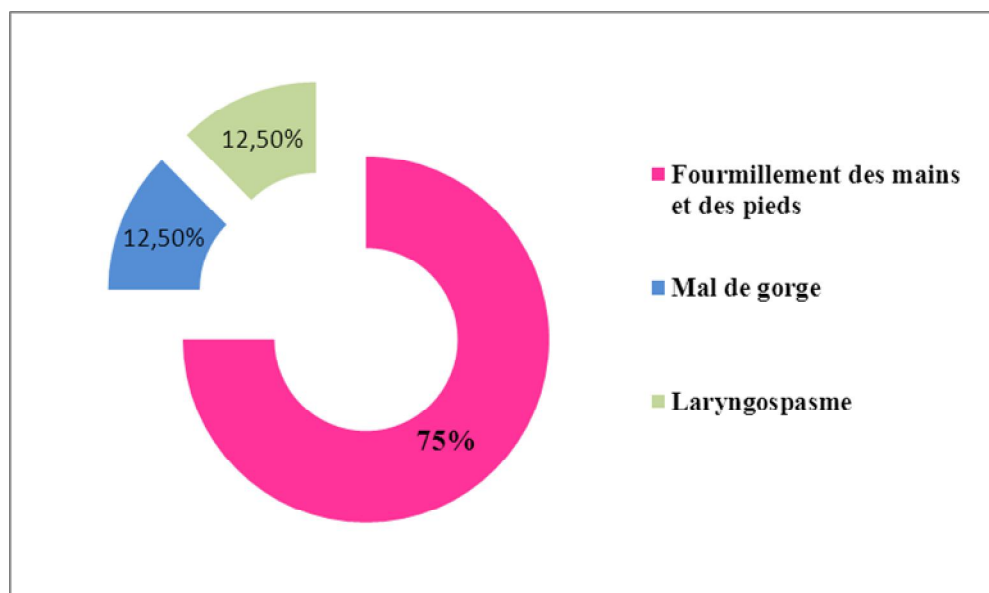
Figure 33 : Répartition des différentes toxicités spécifiques.

### 2.1 Neurotoxicité périphériques :

Les symptômes de manifestations neurologiques périphériques décrites dans notre étude sont Le fourmillement des mains et des pieds, le mal de gorge et le laryngospasme.

Le principal EIM, est le fourmillement de mains et des pieds il représente 75% de l'ensemble des manifestations neurologiques périphériques, alors que le laryngospasme ainsi que le mal de gorge sont les effets les plus minoritaires avec le même pourcentage celui de 12,5%.

La figure 34 schématise le pourcentage des différents EIM formant les manifestations neurologiques périphériques.



**Figure 34 : Répartition des différents EIM représentant les manifestations neurologiques périphériques.**

Le fourmillement des mains et des pieds est décrit chez 53 des patients soit 50,47% de la population de l'étude, alors que le mal de gorge n'a été rapporté que par 8 patients représentant ainsi 7,61% de notre échantillon.

Tous les patients présentant ces manifestations ont signalé que ces dernières sont exacerbées par le froid.

La figure 35 représente le pourcentage des manifestations neurologiques périphériques décrites dans notre population.

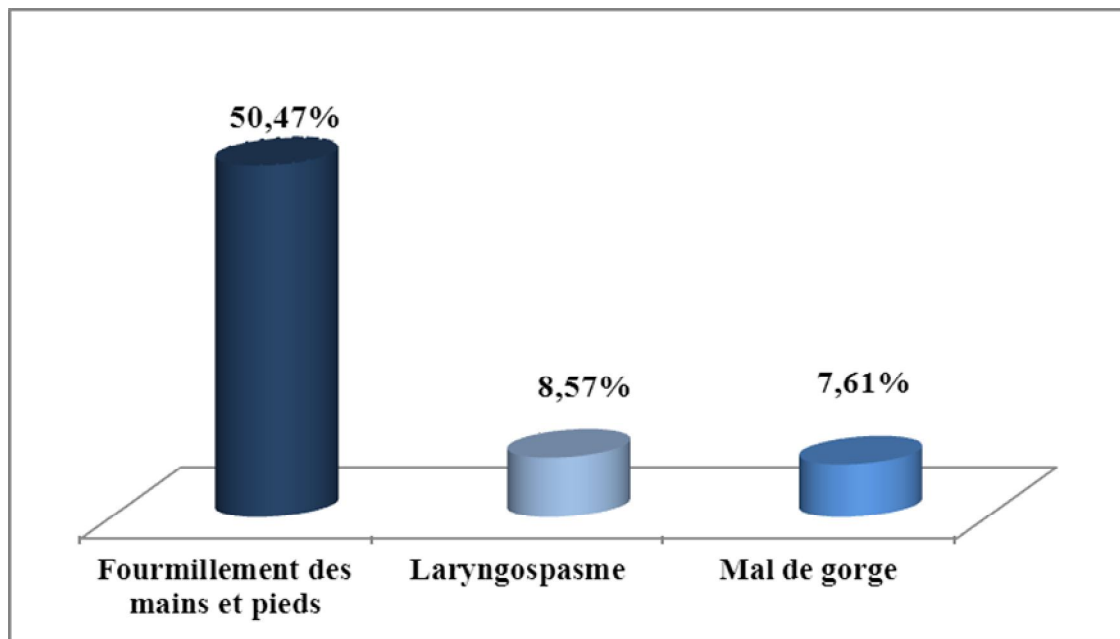


Figure 35 : Répartition des manifestations neurologiques périphériques décrites dans notre population.

- **Grades de fourmillement des mains et des pieds en fonction des protocoles les plus impliqués dans l'apparition des manifestations neurologiques périphériques :**

Le fourmillement des mains et des pieds représente l'effet indésirable médicamenteux observé avec la majorité des protocoles thérapeutiques.

Les différents grades de fourmillement ont été notés avec le protocole XELOX.

La figure 36 représente les différents grades de fourmillement en fonction du protocole thérapeutique.

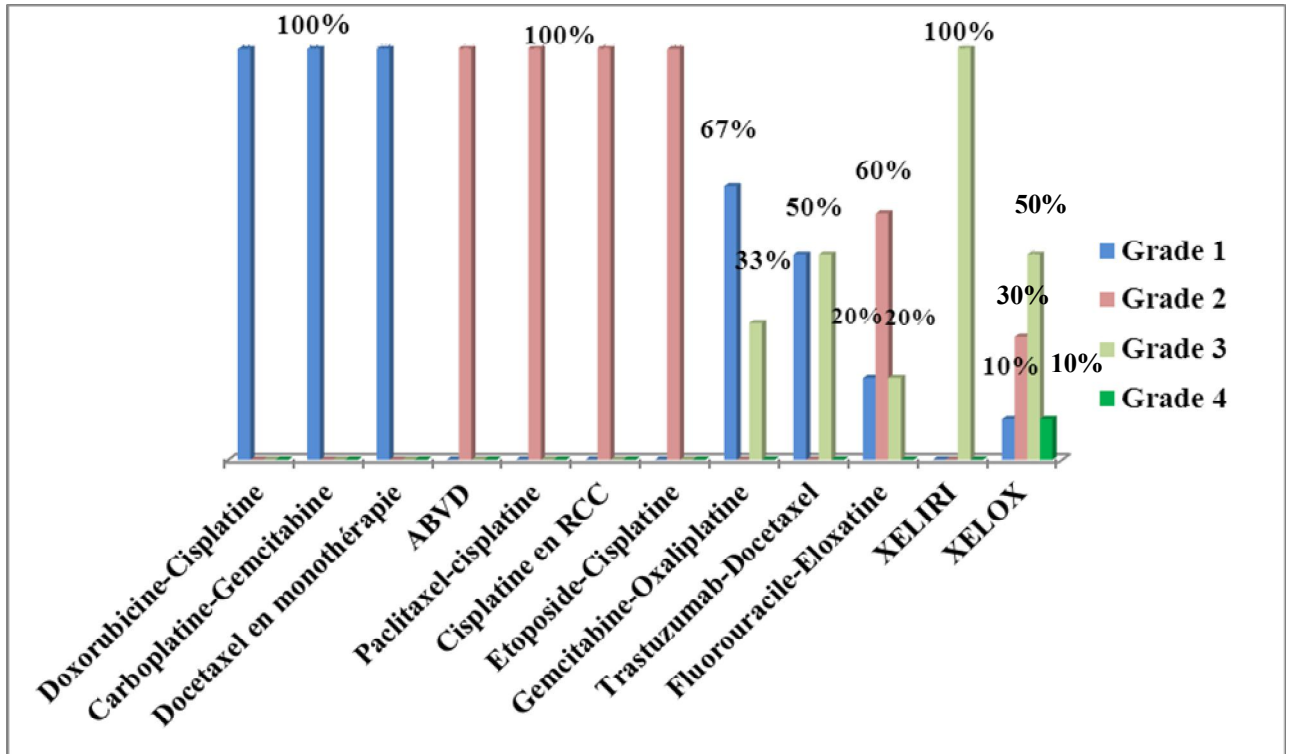


Figure 36 : Répartition des grades de fourmillement en fonction des protocoles thérapeutiques.

## 2.2 Toxicité cardiaque :

La toxicité cardiaque est principalement représentée par les douleurs thoraciques (75%), alors que le dysfonctionnement systolique du ventricule gauche est l'effet minoritaire qui constitue 25% de l'ensemble de cette toxicité.

La figure 37 représente la répartition des effets indésirables cardiaques.

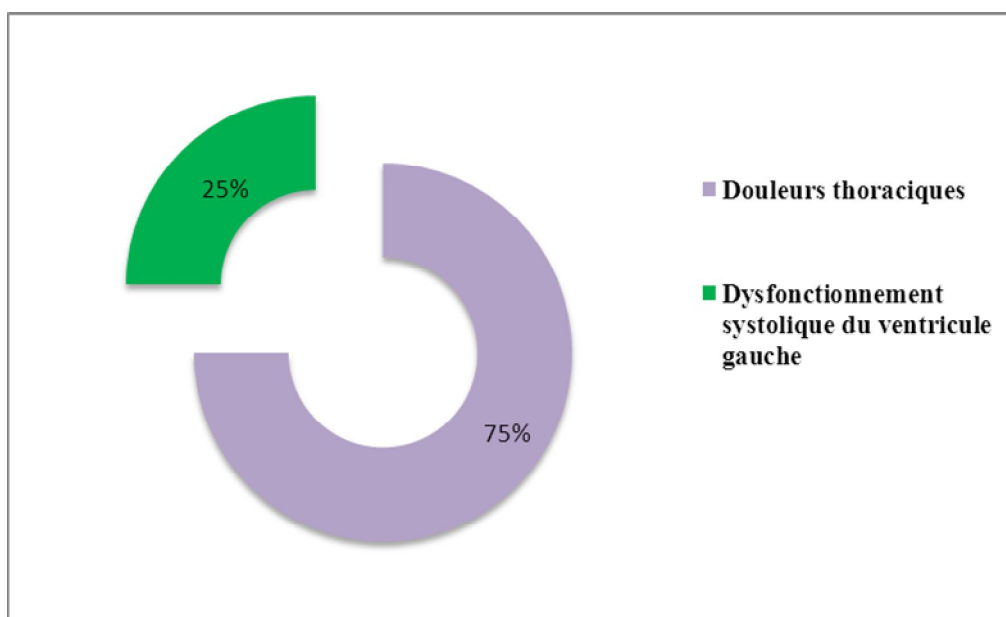


Figure 37: Répartition des effets indésirables cardiaques.

Un petit groupe de patients (6 patients) a déclaré la présence de douleurs thoraciques soit un pourcentage de 5,71% de toute la population ; alors que 2 patientes ont présenté un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche représentant ainsi 1,90% de l'échantillon de l'étude.

La figure 38 représente la répartition des effets indésirables thoraciques de la population de l'étude.

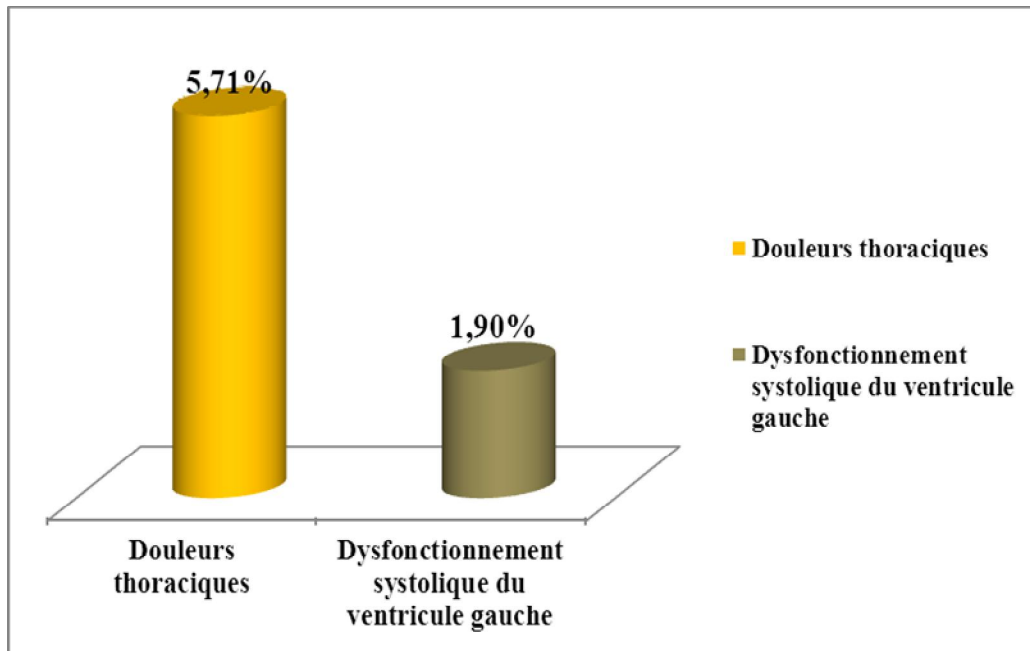


Figure 38 : Répartition des effets indésirables cardiaques dans la population de l'étude.

- **Grades des douleurs thoraciques :**

Les douleurs thoraciques ont été observées avec trois protocoles thérapeutiques :

Le *Fluorouracile* en monothérapie, *Fluorouracile-Oxaliplatine* et *Carboplatine-Gemcitabine*.

Les grades des douleurs thoraciques en fonction des protocoles thérapeutiques sont représentés sur la figure 39.

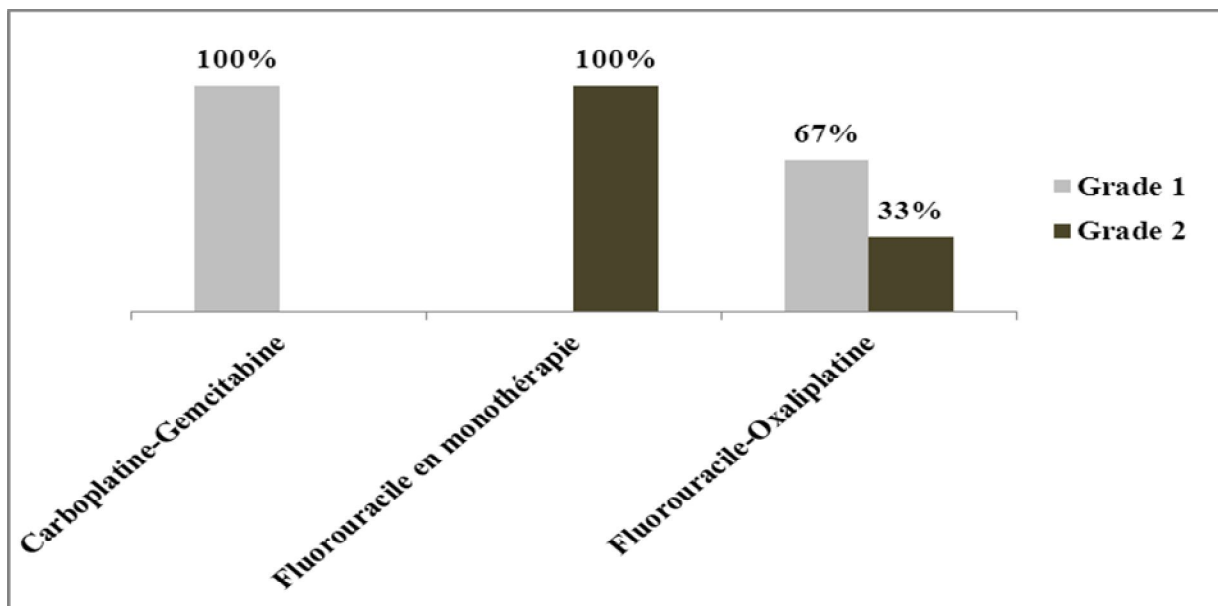


Figure 39 : Répartition des grades des douleurs thoraciques en fonction des protocoles thérapeutiques.

- **Dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche :**

Le dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche a été observé chez 2 patients qui étaient sous, *trastuzumab* en monothérapie et *trastuzumab-docetaxel*, respectivement. La présence de cet effet correspond au grade 3 selon la CTCAE version 4.0.

**2.3 Ototoxicité :**

L'ototoxicité était principalement représentée par des bourdonnements des oreilles.

Les 26 patients de notre étude ont présenté cet effet, soit 24,76% de l'ensemble de la population.

Cette toxicité a été observée avec le protocole : *Gemcitabine-Cisplatine* avec un grade 2.

## 2.4 Toxicité rénale :

Les infections urinaires ainsi que les cystites sont les principales effets indésirables rénaux déclarés par les patients de notre étude, représentant ainsi le même pourcentage celui de 30%.

La figure 40 représente la part des différents effets indésirables formant la toxicité rénale.

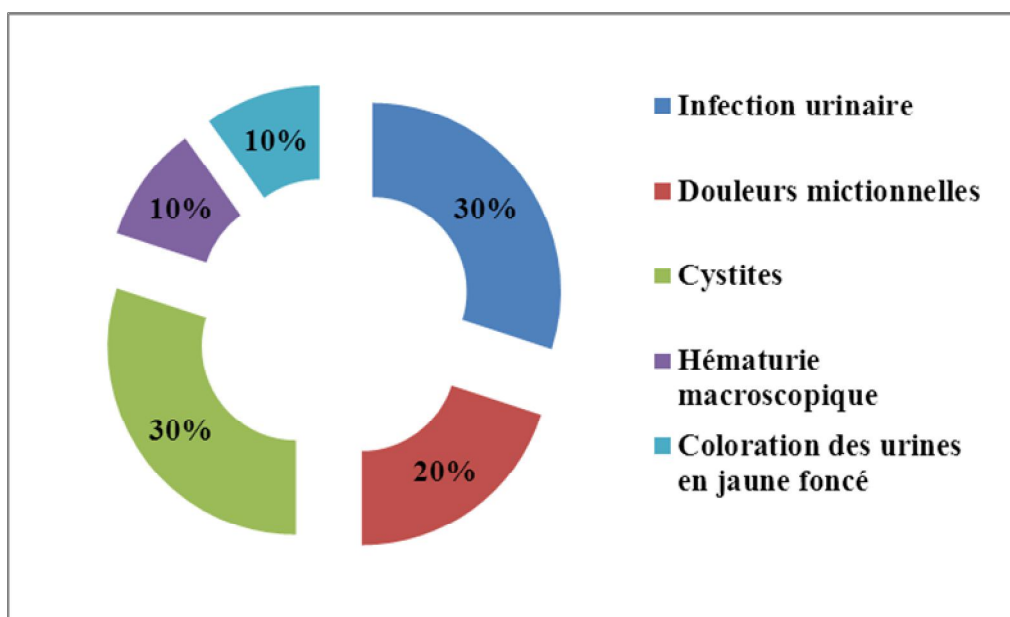


Figure 40 : Répartition des effets indésirables formant la toxicité rénale.

Les pourcentages des différents effets indésirables rénaux retrouvés dans la population de l'étude sont représentés sur la figure 41.

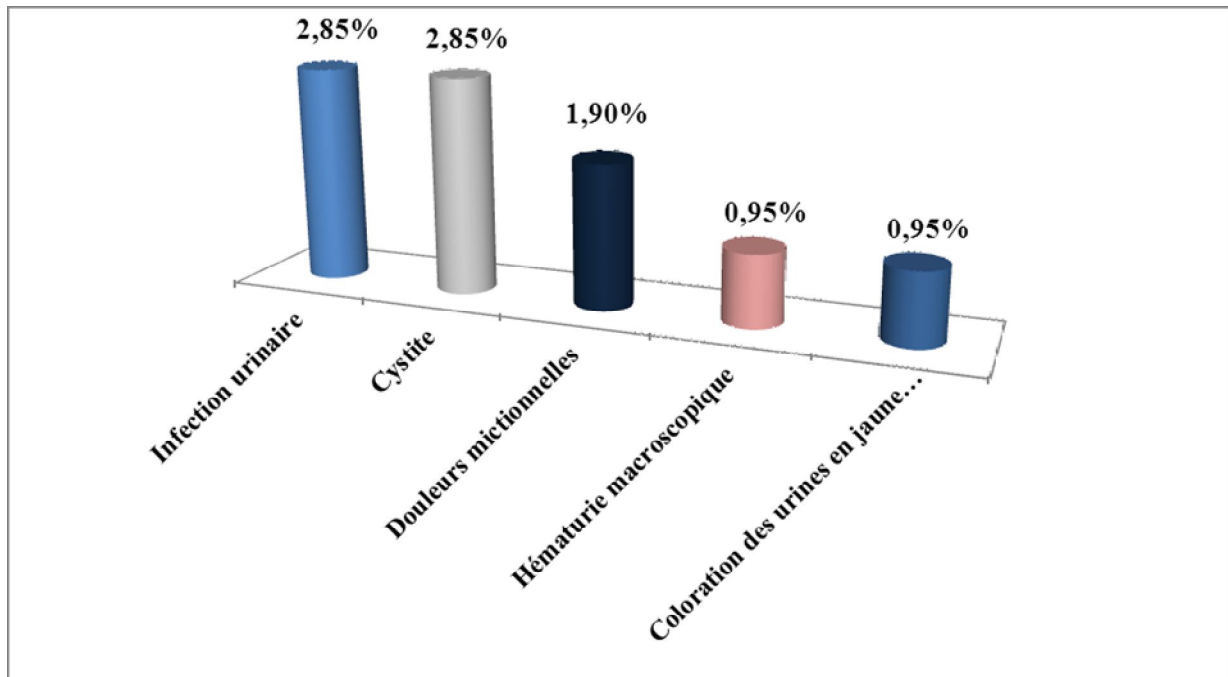


Figure 41 : Répartition des effets indésirables rénaux retrouvée dans la population de l'étude.

## 2.5 Réactions allergiques :

Le prurit est la principale manifestation allergique déclarée, il constitue 42,55% de l'ensemble des réactions allergiques, tandis que l'érythème flagellé est l'effet le plus minoritaire représentant 2,12% de toutes ces réactions.

Les différentes réactions allergiques détectées sont représentées sur la figure 42.

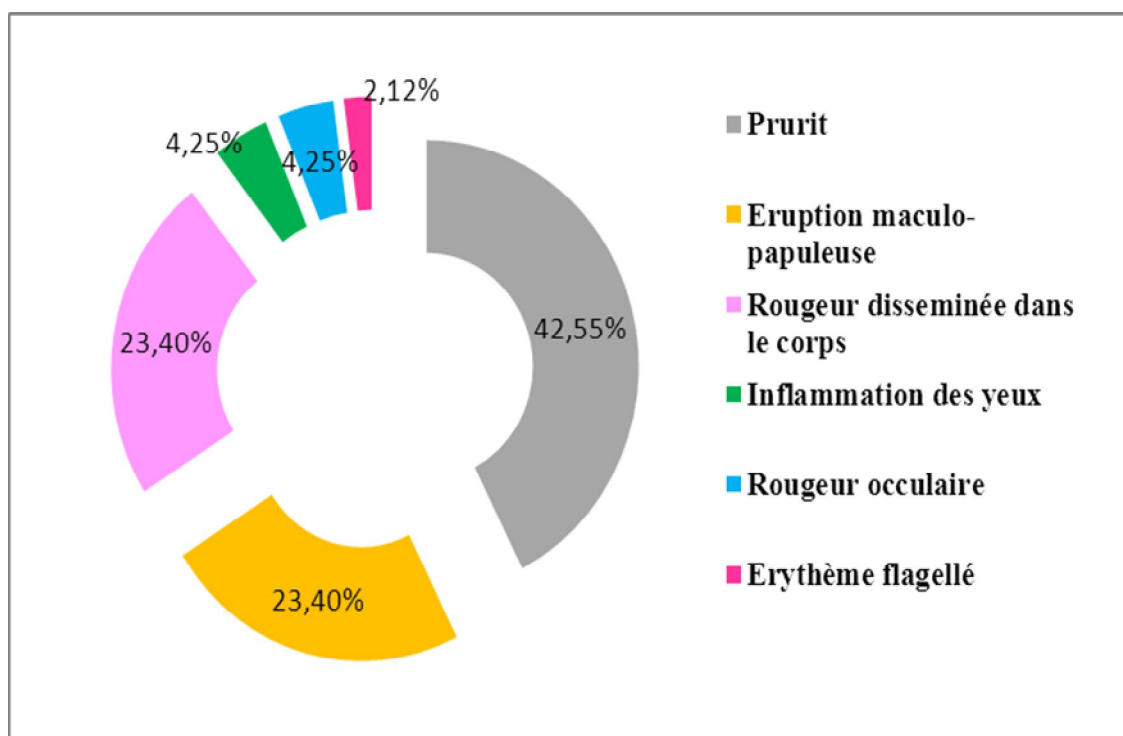


Figure 42: Répartition des différents événements allergiques.

Les 20 patients de notre étude ont décrit un prurit lors des séances de traitement, soit 19,04% de la population, alors qu'une seule patiente a manifesté un érythème flagellé représentant ainsi 0,95% de l'échantillon de l'étude.

L'éruption maculo-papuleuse a été, exclusivement déclarée par les patients sous *docetaxel* en monothérapie, 64,70% (11 sur 17 patients sous *docetaxel* en monothérapie) l'ont manifesté.

Les différentes réactions allergiques retrouvées dans la population de l'étude sont représentées sur la figure 43.

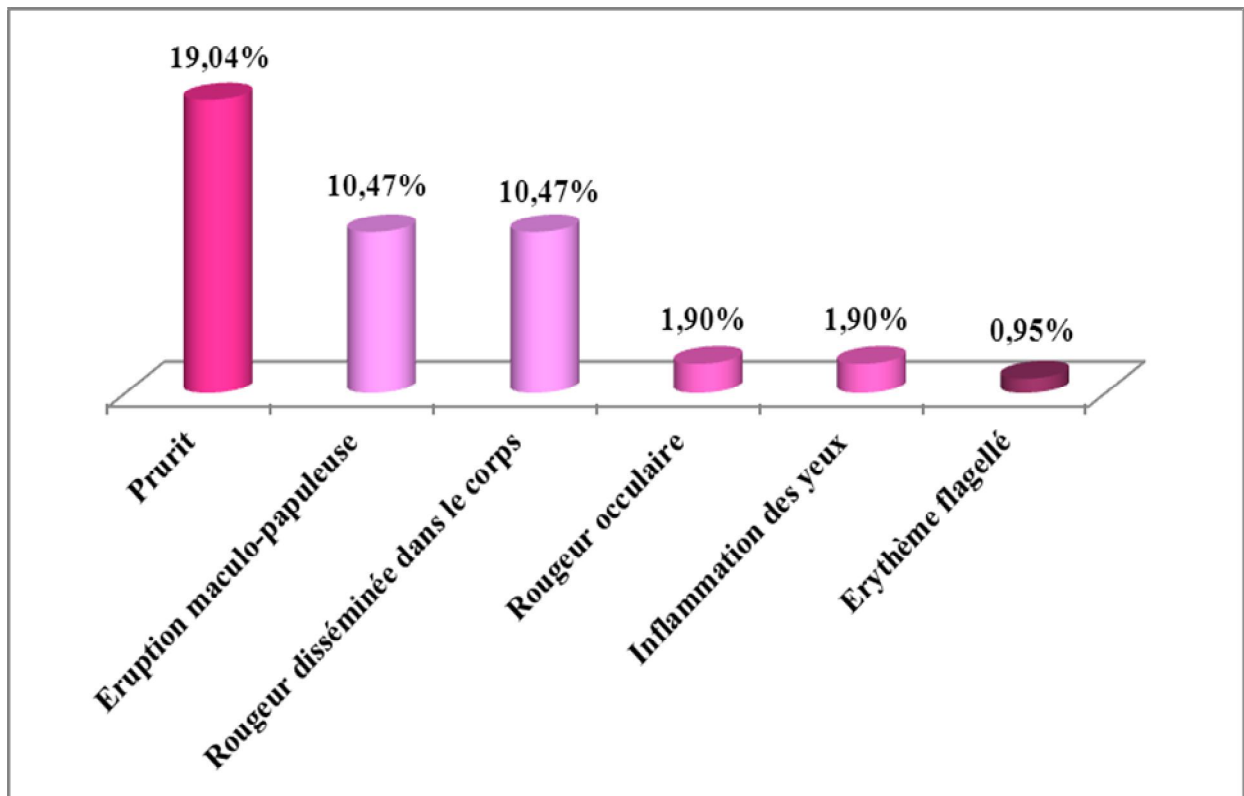


Figure 43 : Répartition des réactions allergiques dans la population de l'étude.

### 3. Autres effets indésirables médicamenteux :

Les effets indésirables médicamenteux qui n'appartiennent pas à une classe de toxicité définie figurent également dans notre étude, la fatigue était le principal événement cité, elle représente 37,93% de cette catégorie.

La répartition de cette catégorie d'EIM est représentée sur la figure 44.

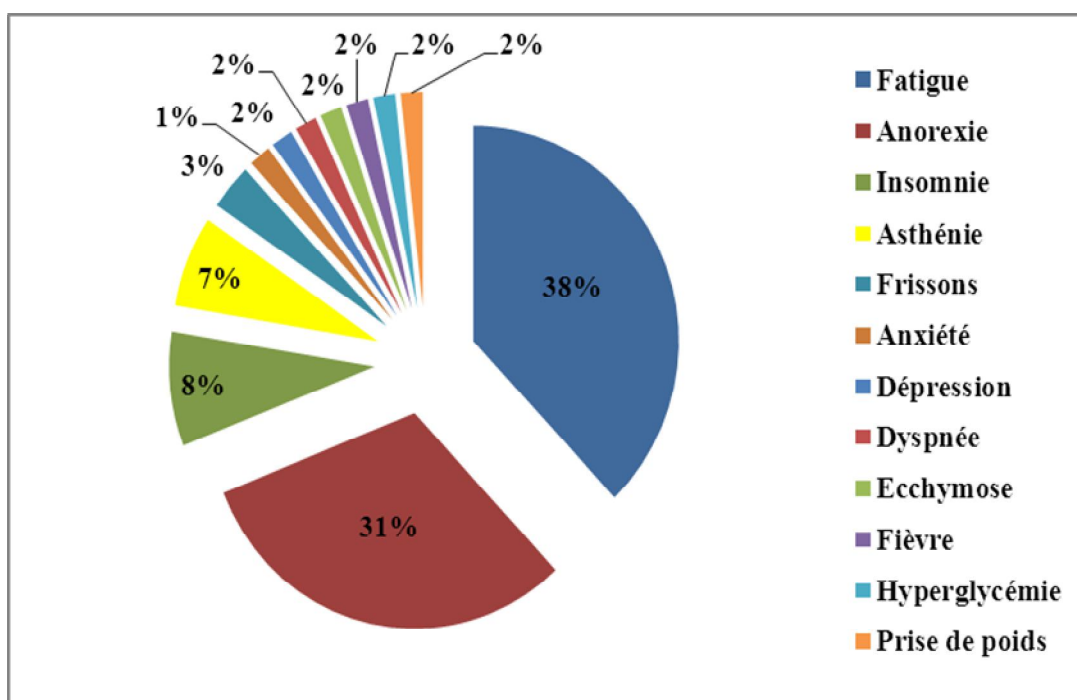


Figure 44 : Répartition des différents EIM.

Les 22 patients de notre étude ont rapportés une fatigue lors des séances de traitement, soit 20,95% de l'ensemble de la population.

La répartition de ces différents EIM au sein de la population de l'étude est représentée sur la figure 45.

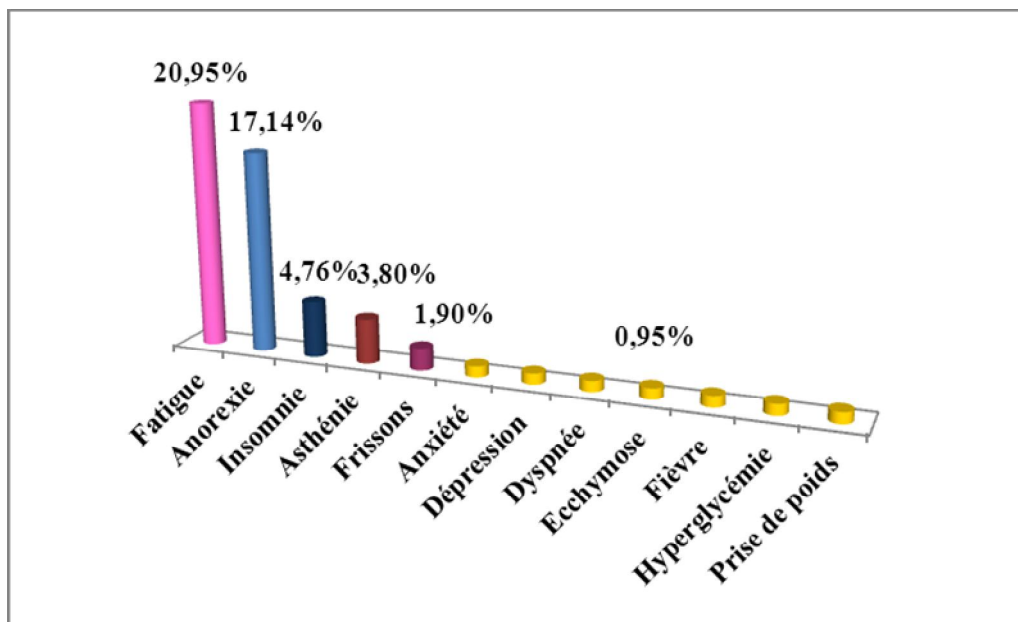


Figure 45 : Répartition des différents EIM dans la population de l'étude.

## VI. SCORE D'IMPUTABILITE :

L'étude d'imputabilité a été réalisée, par le CAPM, pour 86 notifications parmi les 105 colligées et ceci en raison des informations manquantes dans les autres notifications.

Le tableau XXXV suivant montre le résultat d'imputabilité d'EI de 60 notifications les plus importantes dans notre étude.

La méthode d'imputabilité étudie le lien existant entre la prise médicamenteuse et l'apparition d'un événement indésirable de façon individuelle pour chaque patient et pour toute notification donnée.

Cependant, et juste pour la présentation du tableau, on a essayé de rassembler, les patients qui ont le même score d'imputabilité pour le même EI concernant le même le médicament, dans un seul effectif.

Toxicités	EIM	Médicaments anticancéreux	Effectifs	Score intrinsèque	Score extrinsèque
Digestive	N/V	<i>Oxaliplatine</i>	13	I2	B4
			3	I3	B4
		<i>Capecitabine</i>	10	I2	B4
		<i>Fluorouracile</i>	7	I2	B4
		<i>Doxorubicine</i>	5	I2	B4
		<i>Cisplatine</i>	10	I2	B4
		<i>Paclitaxel</i>	8	I2	B4
		<i>Docetaxel</i>	8	I2	B4
		<i>Carboplatine</i>	4	I2	B4
		<i>Gemcitabine</i>	4	I2	B4
	Diarrhée	<i>Fluorouracile</i>	3	I2	B4
		<i>Trastuzumab</i>	2	I3	B4
		<i>Vinorelbine</i>	2	I3	B4
	Constipation	<i>Doxorubicine</i>	1	I2	B3
		<i>Bleomycine</i>	1	I2	B2
		<i>Vinblastine</i>	3	I2	B4
<i>Dacarbazine</i>		1	I2	B1	
Digestive	Mucite	<i>Vinorelbine</i>	2	I2	B4
			1	I3	B4
		<i>Trastuzumab</i>	2	I3	B2
		<i>Docetaxel</i>	1	I2	B4
		<i>Fluorouracile</i>	4	I3	B4
			1	I2	B4
		<i>Oxaliplatine</i>	1	I2	B4
		<i>Bevacizumab</i>	2	I2	B3
		<i>Capecitabine</i>	2	I2	B4
		<i>Cisplatine</i>	1	I2	B4
		<i>Paclitaxel</i>	1	I2	B4
		<i>Carboplatine</i>	1	I2	B4
		<i>Gemcitabine</i>	1	I2	B4
		Cutanéomuqueuse et phanérienne	Alopécie	<i>Gemcitabine</i>	1
<i>Docetaxel</i>	3			I2	B4
<i>Bevacizumab</i>	2			I2	B2
<i>Doxorubicine</i>	3			I2	B4
	4			I5	B4
<i>Cyclophosphamide</i>	5			I2	B4
<i>Trastuzumab</i>	2			I2	B4
<i>Carboplatine</i>	2			I2	B4
<i>Paclitaxel</i>	1			I1	B4
	3			I2	B4
<i>Bleomycine</i>	1			I5	B3
<i>Vinblastine</i>	1			I5	B3
<i>Dacarbazine</i>	1			I5	B3
<i>Cisplatine</i>	1			I3	B4
	1	I2	B4		

Neurotoxicité périphérique	Neuropathie périphérique	<i>Docetaxel</i>	6	I2	B4
		<i>Gemcitabine</i>	2	I2	B4
		<i>Oxaliplatine</i>	2	I2	B4
			1	I3	B4
		<i>Carboplatine</i>	1	I1	B4
			3	I2	B4
		<i>Paclitaxel</i>	2	I1	B4
			1	I2	B4
			1	I4	B4
		<i>Trastuzumab</i>	1	I4	B4
			1	I2	B4
		<i>Vinorelbine</i>	1	I4	B4
		<i>Capecitabine</i>	2	I2	B4
	<i>Bevacizumab</i>	1	I1	B4	
		1	I2	B4	
<i>Cyclophosphamide</i>	1	I2	B1		
<i>Doxorubicine</i>	1	I2	B1		
Laryngospasme	<i>Oxaliplatine</i>	1	I4	B4	
	<i>Capecitabine</i>	1	I2	B4	
Ototoxicité	Acouphène	<i>Vinorelbine</i>	1	I2	B1
			1	I1	B1
		<i>Cyclophosphamide</i>	1	I2	B1
		<i>Doxorubicine</i>	1	I2	B1
		<i>Docetaxel</i>	2	I2	B4
		<i>Trastuzumab</i>	1	I2	B4
			1	I2	B1
		<i>Gemcitabine</i>	1	I2	B1
		<i>Carboplatine</i>	1	I2	B3
		<i>Bevacizumab</i>	1	I2	B1
		<i>Cisplatine</i>	3	I2	B4
		<i>Paclitaxel</i>	1	I1	B4
			1	I2	B4
		<i>Oxaliplatine</i>	1	I2	B1
		<i>Capecitabine</i>	1	I2	B1
Réactions allergiques	Erythème du visage	<i>Docetaxel</i>	2	I2	B4
		<i>Fluorouracile</i>	1	I2	B1
		<i>Doxorubicine</i>	1	I2	B1
		<i>Cyclophosphamide</i>	1	I2	B1
		<i>Trastuzumab</i>	1	I2	B1
		<i>Carboplatine</i>	1	I2	B1
			3	I2	B4
		<i>Gemcitabine</i>	1	I2	B1
	<i>Bevacizumab</i>	1	I2	B1	
	Erythème flagellé	<i>Bléomycine</i>	1	I2	B4
		<i>Etoposide</i>	1	I2	B2
<i>Cisplatine</i>		1	I2	B2	

Tableau XXXV : les scores d'imputabilités retrouvés dans notre étude.



*Discussion*

Selon GLOBOCAN 2012, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étaient les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total) [1].

Au Maroc, Le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme (1 cas sur 5), alors que le cancer du sein est le premier cancer chez la femme son incidence ne cesse d'augmenter dans notre pays pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100000 femmes en 2007, selon le RCCR. Dans notre étude également le cancer sein était le premier cancer présentant 27,4% de l'ensemble des localisations.

Nos résultats montrent que, sur la période de l'étude, la toxicité digestive est la plus fréquente avec 49,24% de l'ensemble des toxicités communes, ce pourcentage est similaire à celui décrit dans une étude sur les effets indésirables médicamenteux menée l'Institut National d'Oncologie Rabat (INO) [98], qui a rapporté un pourcentage de 46,64% de l'ensemble des EIM colligés.

Les nausées et les vomissements représentent les effets les plus sévères de la toxicité digestive des anticancéreux, imposant ainsi à 20 % des patients le report ou le refus d'un traitement curatif [99].

Dans notre étude, 60,92% (64 cas) des patients ont présentés des nausées et des vomissements, alors que dans l'étude de JT Hickok [100] 76% des patients ont eu des nausées et 30% ont présenté des vomissements ; tandis ce que ces derniers ont été observés chez 56,46% des malades de l'étude menée a l'INO [98].

Les nausées et les vomissements ont été observés chez 66,66% (6 cas) sur les 9 patients recevant la *carboplatine*, de notre étude, et chez 71,42% (5 cas) sur les 7 patients recevant de la *doxorubicine*. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude JT Hickok [100].

Dans la présente étude, 20,31% (13cas) parmi les patients présentant des nausées et des vomissements étaient sous L'*eloxatine*, Le lien entre la prise de ce dérivé de sels de platines et l'apparition des nausées et des vomissements a été évalué, selon la méthode Française réactualisée, par deux scores différents :

- 13 cas avec **I2, B4** : Ce score explique, selon l'ancienne méthode Française d'imputabilité, que l'implication de l'*eloxatine* dans l'apparition des nausées et des vomissements est possible.

Le score d'imputabilité intrinsèque I2 résulte de la combinaison du score chronologique, coté C2 et du score sémiologique coté S1.

Le score d'imputabilité extrinsèque est coté à B4, c'est un effet bien décrit dans le RCP.

- 3 cas avec **I3, B4** : Ce score explique, selon l'ancienne méthode Française d'imputabilité, que l'implication de l'*eloxatine* dans l'apparition des nausées et des vomissements est vraisemblable.

Le score d'imputabilité intrinsèque I3 résulte de la combinaison du score chronologique, coté C2 et du score sémiologique coté S2.

Ces deux scores différents pour le même événement indésirable et pour le même médicament montre bien que chaque cas de notification doit être imputé de manière individuelle et indépendante.

La diarrhée est un EIM communément observé avec plusieurs types de chimiothérapie anticancéreuse et de thérapies antitumorales ciblées [101,102]. Dans notre étude, les 18,09% (19 cas) des patients l'ont déclaré. Ce résultat est similaire à celui de l'étude de Sidibé [103], alors que, l'étude menée à l'INO [98] a rapporté un pourcentage de 11,56% ce qui est inférieur a nos résultats.

Le *fluorouracile* et l'*irinotecan*, sont les agents les plus impliqués dans l'apparition de la diarrhée. L'incidence de diarrhée tous grades confondus chez les patients recevant du *fluorouracile* ou de l'*irinotecan* en monothérapie ou en combinaison varie entre 50 et 80 %, tandis qu'environ 30 % des patients subiraient une diarrhée de grades 3 à 5 [104, 105,106].

L'étude randomisée de T. Conroy [107], a montré que le protocole FOLFIRINOX (*oxaliplatine, irinotécan, fluorouracile et acide folinique*) a entraîné une diarrhée sévère à 11,8% parmi les 88 patients inclus dans cette étude.

Dans notre étude, la diarrhée a été observée avec 30% (3 patients sur 10) des patients sous *fluorouracile* en monothérapie et en association avec l'*irinotecan*, ce résultat en effet est cohérent avec les résultats de la littérature [104,105].

La mucite est une toxicité dose-limitante fréquente et parfois grave de la chimiothérapie, notamment en période d'aplasie. De plus, elle est source d'inconfort en raison de la douleur et des difficultés d'alimentation qu'elle peut provoquer [107].

L'incidence des mucites chimio-induite est très variable, comprise entre 15% et 90%, tous stade de mucite confondus [108].

L'incidence de la mucite, dans notre étude, était de 21,90% (23 patients), ce pourcentage est supérieur à celui retrouvé dans l'étude menée à l'INO [98], qui a rapporté un taux de 10,88%, et inférieur au résultat de l'étude menée à Grenoble [109], dans laquelle 48,27% (14 patients sur 29) des patients ont développé une mucite.

Pour tous les sites tumoraux, La chimiothérapie au *fluorouracile*, la *capécitabine* ou *tégafur* conduit à un taux élevé, de 20% à 50%, de mucite du tube digestif [110]. Dans notre cas, les 40% (4 sur 10 patients) sous *fluorouracile* en monothérapie et en association, ont développé des mucites bucco-pharyngées.

La myélosuppression et ses complications représentent la toxicité majeure limitant l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse [111].

Dans la présente étude, la toxicité hématologique représente 18,78% de l'ensemble des toxicités communes, alors que dans une étude menée à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zayed [112] 107 patients présentaient des effets indésirables hématologiques, soit un pourcentage de 78%.

Le taux de survenue de neutropénie dans notre étude est de 30% (31 patients), et de 2% pour la neutropénie fébrile sévère de grade III (2 patients) ; tandis que, l'étude menée à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zayed [112], a rapportée un résultat de 19.5% de neutropénie et 2.3% pour la neutropénie sévère de grades 3 et 4.

Les études rétrospectives parlent d'une incidence voisine de 6 à 8% de neutropénies exposants à l'infection [113,114]. Elle est la plus sérieuse des effets indésirables de la chimiothérapie vue la possibilité de complication en infections graves. Cette gravité est conditionnée par sa profondeur et sa durée qui sont directement liées au risque de survenue d'une infection [113]. Cette dernière est considérée comme la cause principale de décès par chimiothérapie anticancéreuse notamment quand l'administration des antibiotiques est retardée [115].

Dans un essai randomisé de phase II comparant *carboplatine* plus *paclitaxel* à la même association avec du *bévacizumab*, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée dans 16,4 % des cas dans le bras chimiothérapie seule contre 24 % dans le bras chimiothérapie plus *bévacizumab* [116], alors que dans notre étude, 44% patients sous *paclitaxel* en monothérapie et en association ont manifesté une neutropénie de grade I et de grade II, tandis que un patient sous XELIRI- *bévacizumab* a présenté une neutropénie de grade III.

Le problème majeur de la neutropénie est la survenue d'infection posant des problèmes de prise en charge thérapeutique. Le traitement est souvent probabiliste selon le profil épidémiologique de la flore bactérienne compte tenu du taux élevé des échecs de culture [113]. On note en effet un changement perpétuel dans le profil bactériologique au fil des années [117,118].

La thrombopénie représente un EIM rare de la chimiothérapie anticancéreuse mais qui est de pronostic vital très défavorable [119,120].

Les molécules les plus toxiques sur la lignée plaquettaire sont le *paclitaxel*, la *carboplatine*, la *gemcitabine* et la *cisplatine* [121,122], dans notre série, la thrombopénie de grade I a été observée avec la *gemcitabine*, l'*oxaliplatine*, la *capécitabine*, la *cisplatine*, la *vinorelbine*, le *bévacizumab* et l'*irinotecan*.

La thrombopénie sévère chimio-induite est associée à un risque potentiel de décès suite à l'hémorragie et nécessitant l'arrêt de l'administration de la chimiothérapie. Dans l'étude de Blay et al. l'incidence de la thrombopénie sévère faisant recours à la transfusion plaquettaire est de 5.3% toutes chimiothérapies comprises [123].

Dans la présente étude, 22% (23 cas) des patients ont manifesté une anémie, ce résultat est similaire à celui de l'étude menée à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zayed [112] qui rapporte un taux de 18%.

Les chimiothérapies anticancéreuses les plus anémiantes dans ce travail sont celles utilisant la *vincristine* (83,33%), la *gemcitabine* (50%), la *cisplatine* (38,46%) le *fluorouracile* (30%) et en dernier lieu on trouve le *paclitaxel* avec un taux de 22,22%.

En effet, la cisplatine est traditionnellement décrite dans la littérature comme une substance très anémiante [124].

L'alopécie est le principal effet indésirable appartenant à cette classe de toxicité. C'est l'un des effets secondaires des chimiothérapies les plus redoutés notamment par les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Dans notre série, 33,33% des patients l'ont déclaré, ce résultat est similaire à celui retrouvé dans l'étude de Sidibé [103].

L'ensemble des patients sous *cyclophosphamide* en monothérapie et en association (9 patients) ont présenté une alopécie de grade II soit 100%, alors que cet effet était présent chez 75% (5 patients sur 7) sous *doxorubicine* en association. Ces résultats concordent avec les données de la littérature [125] qui classe les alkylants, les anthracyclines et les taxanes comme des agents particulièrement alopeciant.

L'incidence du SLT cliniquement significatif serait d'environ 3 à 11 % [39,126]. Ce syndrome survient plus communément chez les patients atteints de cancers lymphoprolifératifs de grade élevé, comme la leucémie lymphoïde aiguë et le lymphome de Burkitt [38]. Cependant, cette condition peut également survenir plus rarement en présence de tumeurs solides [40].

Dans notre étude, une patiente suivie pour un lymphome B et sous le protocole thérapeutique RCHOP (*cyclophosphamide*, *doxorubicine*, *vincristine*, *rituximab*) a manifesté un syndrome de lyse tumorale, soit un taux de 0,95% de toute la population de l'étude.

Plusieurs facteurs de risque de développement d'un SLT associés à la maladie, au traitement et au patient ont été déterminés. Les facteurs de risque associés à la maladie consistent en un taux élevé de prolifération tumorale, une masse tumorale élevée, un nombre de globules blancs supérieur à  $50 \times 10^9/L$  lors de leucémies ainsi qu'une tumeur chimiosensible. Les facteurs de risque associés au traitement sont l'utilisation d'agents antinéoplasiques très actifs et spécifiques au cycle cellulaire (par exemple la *cytarabine*, l'*étoposide*, la *cisplatine*, le *méthotrexate*) de même que l'utilisation de plusieurs agents de manière concomitante. Les facteurs de risque liés au patient sont un âge avancé, la présence de déshydratation, d'hyponatrémie, d'hyperuricémie, d'insuffisance rénale, d'uropathie obstructive et un taux de lactate déshydrogénase (LDH) de plus de deux fois la limite supérieure à la normale avant le traitement [38,40,127,128].

Un grand nombre des drogues cytotoxiques peuvent induire des effets indésirables cardiovasculaires sérieux, notamment les anthracyclines. Cependant, certains médicaments anticancéreux, présentent une cardiotoxicité aiguë de type douleurs thoraciques.

Dans la présente étude, 50% (5 patients sur 10) des patients sous *fluorouracile* en monothérapie et en association ont présentées des douleurs thoraciques. En revanche aucun patient sous anthracyclines n'a manifesté un EIM de nature cardiaque, ceci peut être expliqué par la taille faible de l'échantillon.

Dans une étude prospective réalisée au Maroc [129], 56 % des patients ont développé une diminution modérée à légère de la fonction cardiaque et 4 % des patients ont développé une cardiotoxicité subaiguë sévère parmi les 90 patients inclus dans l'étude.

Un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche a été observé chez 1,90% (2 cas) des patientes de notre étude, une sous *trastuzumab* en monothérapie et l'autre sous *trastuzumab* en association avec le *docetaxel*, en traitement adjuvant. L'incidence du dysfonctionnement ventriculaire gauche dans une étude menée à l'INO [130] est de 38%, cette différence de résultat s'explique par le nombre de patientes, sous *trastuzumab* (2 patientes), qui est très faible dans notre étude.

Les médicaments anticancéreux ayant un potentiel ototoxique sont les sels de platine.

Les 26 patients de notre étude ont présenté cet effet, soit 24,76% de l'ensemble de la population. Cet effet s'est manifesté exclusivement par des bourdonnements de l'oreille, alors que dans l'étude menée à l'INO [98], l'ototoxicité s'est manifestée par des vertiges et elle s'est développée chez 10,20% des malades.

Les patients de notre étude présentant cet effet étaient sous *cisplatine* en monothérapie et *cisplatine* en association avec la *gemcitabine*. Ces données sont cohérentes avec la littérature [131].

Souvent asymptomatique au début, l'ototoxicité peut évoluer, se traduisant par une gêne à la compréhension dans les situations bruyantes et, progressivement, par une surdité sévère ou profonde. Le dépistage repose sur la recherche, avant le début du traitement, de facteurs favorisant d'atteinte auditive et sur une surveillance auditive adaptée à l'âge, pendant le traitement et à distance de celui-ci [131].

En conclusion, la prescription d'une chimiothérapie anticancéreuse doit être systématiquement accompagnée d'un suivi régulier et permanent du patient atteint du cancer. Ce suivi constituera le seul moyen de prise en charge de ces différents EIM largement décrits et publiés dans les articles scientifiques et la littérature.



*Perspective*

Plusieurs éléments techniques ont contribué à la progression de la chimiothérapie anticancéreuse au cours de ces dix dernières années [132]. De nouveaux objectifs remarquables ont été définis en biologie moléculaire pour l'élaboration des médicaments anticancéreux.

Cependant le plus grand défi auquel, les oncologues ainsi que les professionnels de santé, sont confrontés consiste en la prise en charge de la diversité et la complexité des effets indésirables chimio-induits, qui constituent une partie intégrante du traitement du cancer.

En effet, certains EIM fréquents de la chimiothérapie anticancéreuse, comme les nausées et les vomissements, l'alopecie, et les mucites peuvent être par plusieurs moyens thérapeutiques.

En 2010, un essai randomisé américain a montré qu'une prise en charge précoce des symptômes chez les patients atteints de cancer bronchique était associée à une meilleure qualité de vie ainsi qu'à une plus longue survie globale [133]. Ces données confirment donc, s'il en était nécessaire, que les soins de support sont une partie intégrante du traitement du cancer.

Le tableau XXXVI, résume les conduites à tenir devant les effets indésirables médicamenteux fréquemment rencontrés avec la chimiothérapie anticancéreuse.

Effet indésirable médicamenteux	Conduite à tenir
<p><b>Nausées et vomissements chimio-induits (NVCi)</b></p> <p><b>Recommandation de l'ASCO et celles du MASCC/ESMO [134].</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>L'Ondansétron</i>, le <i>Granisétron</i> et le <i>Tropisétron</i> peuvent être utilisés en première intention pour la prévention des NVCi associées aux chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes.</li> <li>- Le Palonosétron est une alternative aux sétrons de 1<sup>ère</sup> génération.</li> <li>- Le <i>Palonosétron</i> doit être utilisé par voie intraveineuse, 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante et à la dose de 250µg.</li> </ul>
<p><b>Mucite chimio-induite</b></p> <p><b>Recommandations MASCC/ISOO, ESMO, et par le Réseau Régional Rhône-Alpes-Auvergne [135, 136, 137]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brossage régulier des dents avec brosse adaptée (souple), dentifrice sans menthol.</li> <li>- Bains de bouche systématiques, alcalinisants (bicarbonate 1,4%) ou non (chlorure de sodium), 4 à 6 fois par jour, au moins après chaque repas.</li> <li>- Hydratation régulière : boissons régulières, humidification régulière, bâtonnets glycélinés, gelée de paraffine.</li> <li>- Adaptation du régime alimentaire et de la prise alimentaire : manger lentement, des repas plutôt tièdes que chauds, plutôt légers que lourds</li> </ul>
<p><b>Neutropénie chimio-induite</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) comme le filgrastim et le pegfilgrastim.</li> </ul>
<p><b>Neutropénie fébrile chimio-induite</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association des FCH avec une antibioprofylaxie.</li> </ul>
<p><b>Anémie chimio-induite</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse</li> </ul>

<p><b>Recommandations de l'ESMO et de l'ASCO/ASH [139]</b></p>	<p>comme <i>Epoétine alfa</i> et <i>Epoétine bêta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La transfusion sanguine est indiquée lorsque le taux d'hémoglobine est égal à 8g/dl.</li> </ul>
<p><b>Alopécie chimio-induite</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation du casque réfrigérant (ce dernier contient un gel réfrigérant qui exerce un effet vasoconstricteur sur le cuir chevelu, diminuant la quantité de produit toxique entrant en contact avec les follicules pileux).</li> <li>- Utilisation des prothèses capillaires.</li> <li>- Utilisation des foulards et des perruques.</li> </ul>
<p><b>Paresthésie des extrémités</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eviction des boissons glacées et les bonbons mentholés</li> <li>- Avant chaque cure d'<i>oxaliplatine</i>, administrer des perfusions de gluconate de calcium et de sulfate de magnésium</li> <li>- Port des gants lors de chaque cure d'<i>oxaliplatine</i>.</li> </ul>
<p><b>Cardiotoxicité</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le dexrazoxane peut être employé comme protecteur du myocarde, lors d'une chimiothérapie par les anthracyclines</li> <li>- Un suivi régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est obligatoire lors du traitement par les anthracyclines, le trastuzumab et éventuellement avec le <i>fluorouracile</i>.</li> </ul>

Tableau XXXVI : Prise en charge des EIM fréquemment observés avec les anticancéreux.



*Les limites de l'étude*

Les limites principales de l'étude étaient le faible nombre de patients et la courte durée de suivi, ce qui a limité d'obtention de résultats significatifs.

En outre, les dossiers médicaux incomplets et non informatisés ont limité la taille d'échantillon.

La méthode française d'imputabilité réactualisée, n'implique qu'un médicament donné dans l'apparition d'un événement indésirable bien défini et ne prend pas en considération le protocole thérapeutique ; alors qu'un patient atteint de cancer est souvent poly médicamenté.

Pour cette raison, il sera nécessaire de réaliser des études de pharmacovigilance avec un plus grand nombre de patients et en utilisant plusieurs méthodes d'imputabilité, pendant une longue période de temps, afin d'obtenir des résultats plus fiables en matière de tolérance à la chimiothérapie anticancéreuse.



*Conclusion*

Malgré les limites de notre étude, les résultats que nous avons obtenus concordent, dans la plupart des cas, avec les études publiées.

La chimiothérapie anticancéreuse, basée sur l'utilisation des médicaments de différents modes d'action, a radicalement transformé le pronostic d'un certain nombre d'affections tumorales particulièrement chimiosensibles, mais cette chimiothérapie est souvent accompagnée de nombreux effets indésirables médicamenteux.

L'instauration d'un système de pharmacovigilance appliqué à la cancérologie, reste le seul moyen pour maîtriser la diversité et la complexité des différents effets indésirables médicamenteux systématiquement liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

La place de pharmacovigilance en cancérologie est incontournable, c'est un outil qui permettra d'évaluer en permanence le rapport Bénéfice/Risque des médicaments anticancéreux, en vue d'une possible prévention de la toxicité et par conséquent une meilleure prise en charge du patient atteint du cancer.



*Résumés*

## RESUME

**TITRE :** Pharmacovigilance en cancérologie : Notifications et étude d'imputabilité.

**AUTEUR :** Soukaina BENNIS

**RAPPORTEUR :** Professeur Bouchra MEDDAH

**MOTS CLES :** Effet indésirable médicamenteux – notification – Imputabilité – Pharmacovigilance – Anticancéreux.

La toxicité immédiate ou retardée de nombreux médicaments anticancéreux est souvent indissociable de l'activité anticancéreuse ; d'où l'intérêt de la surveillance des patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses.

Notre étude est une enquête de prévalence, prospective, descriptive ayant pour objectif l'évaluation de la tolérance des anticancéreux tout en décrivant les différents événements indésirables survenus et en établissant leur imputabilité. Cette étude s'est déroulée entre Février et Juin 2014 à l'Institut National d'Oncologie du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat, pendant laquelle nous avons inclus 105 notifications et nous avons colligés 538 effets indésirables médicamenteux.

Sur l'ensemble des toxicités communes rapportées, la toxicité digestive constitue la part majoritaire avec un pourcentage de 42,03%, suivie de la toxicité hématologique avec 18,78% et en dernier rang on trouve le syndrome de lyse tumoral avec 0,31%.

Pour les toxicités spécifiques, la neurotoxicité périphérique dominait avec un pourcentage de 42%, alors que la toxicité cardiaque se situait en dernier rang avec pourcentage de 5%.

On a mis en évidence, grâce à l'étude de l'imputabilité, une implication hautement significative de 20 anticancéreux dans la survenue des effets indésirables médicamenteux, dont le principal est l'*oxaliplatine* qui a donné avec les nausées et vomissements le score : I4B4 et dans les fourmillements mains et pieds le score I3B4.

Une surveillance étroite des patients atteints de cancer, ne peut être réalisée que par l'instauration d'un système de pharmacovigilance efficace assurant une gestion permanente des différents événements indésirables observés et une évaluation continue de la balance bénéfice-risque des traitements anticancéreux utilisés.

## ABSTRACT

**TITLE:** Pharmacovigilance in Cancerology: Notifications and Imputability as a Case Study

**Author:** Soukaina Bennis

**Rapporteur:** Bouchra Meddah

**Key Words:** Drugs Side Effects- Notifications- Imputability- Pharmacovigilance- Anticancer drugs.

The immediate or retarded toxicity of numerous anti- cancer drugs is often disconnected from anti-cancer activity; hence the importance of watching patients under anti-cancer chemotherapy.

Our study consists of inquiry based on, prospection and description, having as an objective the evaluation of anti-cancer tolerance by describing the different side effects and establishing their imputability. This study has taken place in the period between February and June 2014 in the national Institute of oncology Ibn Sina Rabat, in which 105 notifications have been included and collected 538 side effects.

Among all the common cases of toxicity that have been reported, digestive toxicity constitutes the major part with 42,03/. followed by hematologic toxicity with 18,78/. , and in the last rank lisc tumour with 0,31/.

Concerning specific toxicities, peripheral neurotoxicity dominates with 42/. , while cardiac toxicity at the last position with 5/.

We have tested; thanks to the study of imputability, a highly significant application of 20 anti-cancer drugs for the appearance of side effects ,with the principal component *oxalipatine* which has yielded nausea and vomiting and with the following score:14B4 and what concerns the tingling of hands and feet the score is 13B4.

Most of anti-cancer agents present a tight therapeutic index and several side effects, which entails a close surveillance of patient. This surveillance can be achieved only with the introduction of an efficient pharmacovigiance system that could sustain a permanent management of the different side effect cases and an ongoing evaluation of the balance benefit-risk of anti-cancer agents therapy.

## ملخص

**العنوان:** اليقظة الدوائية في علاج السرطان: التبليغ والسببية

**الكاتب:** سكينه بنيس

**الكلمات الأساسية:** التأثيرات الجانبية الدوائية, التبليغ, السببية, اليقظة الدوائية, مضادات السرطان.

تبعاً لآلية عملها، تؤثر الأدوية المضادة للسرطان في كثير من الحالات على الخلايا أو الأنسجة السرطانية لكنها تؤثر كذلك على بعض الخلايا أو الأنسجة السليمة. السمية الفورية أو المؤخرة للعديد من مضادات السرطان ملازمة للفعالية ضد السرطان وهذا ما يرسخ دور اليقظة الدوائية بالنسبة للمرضى الذين يتم علاجهم بهته الأدوية.

هذه الدراسة عبارة عن بحث انتشار وصفي يهدف لتقييم تحمل الأدوية المضادة للسرطان مع رصد مختلف الأعراض الجانبية المصاحبة و مسبباتها. و امتدت هته الدراسة ما بين فبراير و يونيو 2014 و تم إجرائها بالمعهد الوطني للتكنولوجيا التابع للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط، و خلالها تم إدراج 105 حالة تبليغ مرتبطة ب 538 تأثير جانبي دوائي.

من بين مجموع السميات المشتركة المبلغ عنها، تستأثر سمية الجهاز الهضمي بحصة الأسد ب 42,03% متبوعة بالسمية الدموية ب 18,78% فيما تأتي متلازمة تحلل الورم في الصف الأخير ب 0,31%.

أما فيما يخص السميات المميزة، تأتي سمية الأعصاب الطرفية في الصدارة ب 42% بينما تحتل سمية القلب المؤخرة ب 5%.

بفضل دراسة السببية تمكنا من اثبات ارتباط 20 مضاد سرطاني بظهور أعراض جانبية دوائية ارتباطاً وثيقاً. وكان أهمها المتعلق بمركب الأوكسالبلاتين الذي ارتبط بظهور الغثيان والقيء برصيد I4B4 ويتنمل الأطراف برصيد I3B4.

يتميز غالبية المضادات السرطانية بهامش علاجي ضيق و بتأثيرات دوائية جانبية عديدة مما يحتم مراقبة دقيقة بالنسبة للمرضى قيد العلاج.

هته المراقبة لا يمكن انجازها إلا بإنشاء نظام دوائي فعال يضمن تدبير مختلف التأثيرات الجانبية الملاحظة و تقيماً لميزان الفائدة - خطر بصفة دائمة بالنسبة للأدوية المستعملة.



*Annexes*



### III-DONNEES SUR LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE :

Protocole	Nom de spécialité des médicaments	Dose	Voie d'administration	N° de lot

### II-DONNEES SUR LES EVENEMENTS INDESIRABLES:

Toxicité hématologique	Observation	
Neutropénie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Thrombopénie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Anémie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Lymphopénie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Autres :		

Toxicité gastro-intestinale	observation		Description
Mucite	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Nausées	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Vomissements	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Diarrhée	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Constipation	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Toxicité dermatologiques	Observation		Description
Rougeur	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
prurit	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Fragilité des ongles	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Alopécie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Autres :			

<b>Toxicité sur les gonades</b>	<b>Observation</b>	
Aménorrhée	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Troubles du cycle menstruel	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Sécheresse vaginale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Trouble de la libido	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Autres :		

<b>Neurotoxicité</b>	<b>Observation</b>		<b>Description</b>
Neuropathie périphérique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	

<b>Ototoxicité</b>	<b>Observation</b>		<b>Description</b>
Bourdonnement de l'oreille	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Altération de l'acuité visuelle	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	

<b>Divers</b>	<b>Observation</b>		<b>Type</b>
<b>Toxicité pulmonaire :</b>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
<b>Toxicité cardiaque :</b>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
<b>Toxicité vésicale :</b>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
<b>Autres :</b>			

**AUTRES OBSERVATIONS :**

.....

.....

.....



*Bibliographie*

- [1] **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F** (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] **M. Tazi, A. Er-Raki, N. Benjaafar.** Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008.
- [3] E cancer, Aout 2013. Consulté le 15 Octobre 2014.
- [4] Francim, réseau français des registres du cancer, 2007.
- [5] **A. Brédart, A. De Pauw, C. Flahault, D. Stoppa-Lyonnet, S. Dolbeault,** Facteurs de risques génétiques, précis de psycho-oncologie de l'adulte, page 45-62, 2008.
- [6] Organisation mondiale de la Santé Global Status Report on Alcohol, Geneva, OMS ,1999.
- [7] **WaldNJ, HackshawAK** Cigarette smoking: an epidemiological overview. BrMedBull, 52:3-11, 1996.
- [8] **Pott P,** ed. Chirurgical Observations, London, Hawes, Clarke and Collins, 1775.
- [9] **Rhen L Blasengeschwülste bei Fuchsin Arbeitern.** Arch Klin Chir, 50: 588-600. 1895.
- [10] **Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E,** eds Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARC Press 1990.
- [11] Weight Control and Physical Activity, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol.6, 2001.
- [12] **Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E** Meat consumption and colorectal cancer risk: dose response meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer, 98: 241-256. 8. Reddy, 2002.
- [13] **Goodman GE** Prevention of lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 33: 187-197. 2000.

- [14] **Le Larousse médicale**, page 456, édition 2010.
- [15] **D. Maranninchi, G. Houvenaeghel, P. Viens et D. Cowen** .Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade page 141, Mai 2005.
- [16] **Riordan JR, Ling V.** Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacol Ther* 28 : 51-75 ; 1985.
- [17] **Fondrinier E., Pezet D., Gamelin E.** Prise en charge et surveillance du patient cancéreux, Masson, 2004.
- [18] **WHO WORLD HEALTH ORGANISATION** Grades de toxicité des anticancéreux, Organisation Mondiale de la Santé, juin 2009.
- [19] **Schenckery J., Lefort L.** « Les nausées et vomissements chimio-induits », *Le Moniteur des Pharmacies*, 2579, cahier n°II, avril 2005.
- [20] **A. Mailliez, J. Bonnetterre** Nausées et vomissements chimio-induits: physiopathologie, prophylaxie et recommandations, *Bull Cancer* vol. 97 N° 2 Février 2010.
- [21] **Wadler S., Engelking C., Catalano R., Field M.**, « Recommended Guidelines for the Treatment of Chemotherapy-Induces Diarrhea », *Journal of Clinical Oncology*, 16, 3169-3178, 1998.
- [22] **Reseau Onco Ouest.** « Diarrhée dans les affections cancéreuses », Réseau Ville Hôpital de Cancérologie du Val-de-Marne Ouest, juin 2006.
- [23] **Fleau E., Roustit M.** « Soins de support en oncohématologie », *Le Moniteur hospitalier*, 208, août-septembre 2008.
- [24] **Chrystelle Rey**, Prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, page 675. Paris, 2012.
- [25] **Damien Philippe.** Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-le-Duc. Thèse de pharmacie, université de Nancy. Juin 2011.

- [26] **Belin N., Bontemps F.** « La neutropénie chimio-induite », Le Moniteur des Pharmacies, 2727, cahier n°II, avril 2008.
- [27] **Cnhim** « Anticancéreux, utilisation pratique », Dossier du CNHIM, 6ème édition, 2008.
- [28] **Cnhim** « Anticancéreux, utilisation pratique », Dossier du CNHIM, 5ème édition, 2004.
- [29] **RESEAU ONCORA** Fiche pratique infirmière « Effets indésirables liés à la chimiothérapie », juin 2007.
- [30] **Institut National Du Cancer.** Guide pratique « Comprendre la chimiothérapie », Institut National du Cancer, novembre 2008.
- [31] **Vidal** « Recommandations et pratique : Cancers, complications des chimiothérapies », Vidal Recos ,2ème édition, avril 2007.
- [32] **Coquan E.** « Prise en charge de la thrombopénie chimio-induite », conférence au Centre F.Baclesse à Caen du 18 juin 2010.
- [33] **Longueville J.** « Fatigue et anémie chez le patient cancéreux », Louvain Médical, 123, 112-119, juin-juillet-août 2004.
- [34] **Lorniac L.** Guide pratique de la chimiothérapie : Conseils à l'attention des patients et des aidants pour mieux vivre le traitement, Première édition, juin 2010.
- [35] **Reseau Oncora** Fiche pratique infirmière « Fiche pratique sur l'alopécie », mai 2007.
- [36] **Schraub S., Marx E.** « Sexualité et cancer, information destinée aux femmes traitées pour un cancer », Ligue Contre le Cancer, mars 2004.
- [37] **LORNIAC L.** Guide pratique de la chimiothérapie : Conseils à l'attention des patients et des aidants pour mieux vivre le traitement, Première édition, juin 2010.
- [38] **Dalmau J, Rosenfeld M.** Tumor lysis syndrome. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, Clinical Oncology 3ième édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. 3205 p. 759-66.

- [39] **Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B.** An integrated clinical approach for the identification, prevention and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:164-76.
- [40] **Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M.** Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:31-42.
- [41] **Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A.** Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149: 578-86
- [42] **Richard M-A., Guillaume J-C.** « Traitements lourds par méthotrexate », *Ann Dermatol Venereol*, 134, 923-926, 2007.
- [43] **Teknetzian M.** «Chimiothérapie orale en ville », *Le Moniteur des Pharmacies*, 2835, cahier n°II, juin 2010.
- [44] **Dorosz** Guide pratique des médicaments, 33ème édition, 2014.
- [45] **Schrijvers DL.** Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*, 2003.
- [46] Medical University of South Carolina (MUSC). Work practice policy for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs , 2005.
- [47] **Montastruc JL.** Les cinq « trop » des essais cliniques : plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. *Rev Prescr* 2006.
- [48] Arrêté de France du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de Pharmacovigilance. Consolidé le 13 juin 2011.
- [49] Journal officiel de la République Française. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- [50] Code de la santé publique. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>

- [51] International Society of Drug Bulletins (membres européens). Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Rev Prescrire, 2005.
- [52] **Lechat P, Bensimon G, Berlin I, Hulot JS, Lacomblez L, Lebrun-Vignes B, Soubrié C, Warot D.** La iatrogénie induite par le médicament. Polycopié Pharmacologie DCEM1. Paris: faculté de médecine Pitié-Salpêtrière;2003. p63-72.
- [53] International Conference on Harmonisation (ICH), Post-Approval Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D), Website: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA631.pdf>,
- [54] **Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase Michel C.** Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux: l'expérience du centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. Bull Acad Natl Med 189: 493-505. 2005.
- [55] **Hazell L, Shakir SA.** Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 29: 385-96. 2006.
- [56] **Bégaud B, Martin K, Haramburu F,** Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA 288: 1588. 2002.
- [57] **Pinkston V, Swain EJ.** Management of adverse drug reactions and adverse event data through collection, storage, and retrieval. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. Detection of New Adverse Drug Reactions. 4th ed. 282. 1998.
- [58] **Hartmann K, Doser AK, Kuhn M.** Postmarketing Safety Information: How Useful are Spontaneous Reports. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1999.
- [59] International Conference on Harmonisation (ICH) Pharmacovigilance Planning (E2E) : mise en oeuvre en Suisse, Website : <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1195.pdf>,
- [60] **Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J.** Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives. Editions INSERM, 1995.

- [61] **Bégaud B.** Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. 3ème édition Bordeaux : Arme Pharmacovigilance Editions, 1998.
- [62] **Auriche M.** [Bayesian approach to the imputability of undesirable phenomena to drugs]. *Thérapie.* 40: 301-6. 1985.
- [63] **Lane D, Kramer M, Hutchinson T, Jones J, Naranjo C.** The causality of adverse drug reactions using a Bayesian approach. *Pharm Med.* 2 :265-83 .1987.
- [64] **Venulet J.** Aspects of standardization as applied to the assessment of drug-event associations. *Drug Inf J.* 18 : 199- 210 . 1984.
- [65] **Arimone Y, Bégaud B, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Moore N, Molimard M, et al.** Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61: 169-73.
- [66] **Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R.** The ambiguity of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977; 11: 75-8.
- [67] **Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH.** Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984; 74: 979-83.
- [68] **Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E.** Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008; 31: 21-37.
- [69] **Bannwarth B.** [Causality assessment of adverse drug reactions]. *Revue du rhumatisme monographies.* ; 2010,77: 173-5
- [70] **Blanc S, Leuenberger P, Berger JP, Brooke EM, Schelling JL.** Judgments of trained observers on adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 ; 25: 493-8.
- [71] **Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.** [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie.* 1985; 40: 111-8.
- [72] **Edwards IR, Biriell C.** Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994; 10: 93-102.

- [73] **Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman AG, Feinstein AR.** An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity. *Jama.* 1979; 242: 633-8.
- [74] **Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F.** Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28: 137-43.
- [75] **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239 -45.
- [76] **Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J.** [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Thérapie.* 1978; 33: 373-81.
- [77] **Arimone et al.** Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* Novembre-Décembre 2011.
- [78] **Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Bégaud B.** Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system *Drug Saf.* 2005;28(8):731-40.
- [79] **Dhanani A, Kreft-Jaïs C.** Pharmacovigilance : n'hésitez pas !. *La Revue du Praticien - Médecine Générale.* 2004 Oct 25;18(666/667):1189-93.
- [80] **Imbs JL.** Pharmacovigilance. *La Revue du Praticien -Médecine Générale.* 2007 décembre 4;21(790):1139-44.
- [81] **Journal Officiel de la République Française.** LOI n°2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du: 29 décembre 2011.
- [82] **Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B.** Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. *Presse Med.* Janvier 2000 Jan 22;29(2):111-4.

- [83] **Lero-Troubet Briole M.** Le patient, son médecin généraliste et l'effet indésirable médicamenteux. A propos de 153 cas de patients déclarant un effet indésirable médicamenteux [Thèse de Doctorat en Médecine]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2009.
- [84] **Imbs JL, Welsch M.** Pharmacovigilance. La Revue du Praticien. 2002.
- [85] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé. Pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale>.
- [86] Le Manuel de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance du Maroc.
- [87] **E. Apretna, F. Thiessard, G. Miremont-Salamé, F. Haramburu** Pharmacovigilance cancer et médicaments anticancéreux. Centre de pharmacovigilance, EA 3676 MPSS, Université Victor Segalen, Bordeaux, France Oncologie, 2004.
- [88] **Abraham R, Bassar RL, Green MD** A risk-benefit assessment of anthracyclines antibiotics in antineoplastic therapy. 1996.
- [89] **Clark TE, Edom N, Larson J, et al.** Thalidomid (thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing 24: 87-117 2001.
- [90] **Couffignal AL, Lapeyre-Mestre M, Bonhomme C, et al.** Effets indésirables des médicaments anticancéreux : à propos d'une étude de pharmacovigilance au sein d'une institution spécialisée en cancérologie. Thérapie, 2000. 55: 635-41
- [91] **Lewis C** A review of the use of chemoprotectants in cancer chemotherapy. 11: 153-62 2000.
- [92] **Mc Keage MJ** Comparative adverse effect profiles of platinum drugs, 1995, 13: 228-44
- [93] **Michaud LB, Valero V, Hortobagyi G** Risks and benefits of taxanes in breast and ovarian cancer. 23: 401-28, 2000.

- [94] **Lanebrake C, Reinhardt D, Ritter J** Minimising the long-term adverse effects of childhood leukaemia therapy. . Drug Saf 25: 1057-77 2002.
- [95] **Wilking N, Isaksson E, Von Schoultz E** Tamoxifen and secondary tumours. Drug Saf 16: 104-17,1997.
- [96] **Bertelli G** Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. Drug Saf 12: 245-55,1995.
- [97] **Zernikov B, Michel E, Fleischhack G, Bode U** Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs: error analysis and practical preventive strategies Drug Saf 21: 57-74, 1999.
- [98] **M.Ahtit, A.Soulaymani, R.Benkirane, S.Lebbar, R.Soulaymani Bencheikh, A.Mokhtari.** Effets indésirables liés aux médicaments anticancéreux chez les patients de l'institut national d'oncologie de Rabat (Maroc). Revue Médicale Internationale Maghrébine. Octobre 2013.
- [99] **A. Mailliez, J. Bonneterre.** Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bulletin du cancer Volume 97 N°2 Février 2010.
- [100] **Jane T. Hickok, Joseph A. Roscoe, Gary R. Morrow, David K. King, James N. Atkins, Tom R. Fitch,** Nausea and Emesis Remain Significant Problems of Chemotherapy Despite Prophylaxis with 5-Hydroxytryptamine-3 Antiemetics Clinical Oncology Program Study of 360 Cancer Patients Treated in the Community. American Cancer Society.May 2003.
- [101] **Richardson G, Dobish R.** Chemotherapy induced diarrhea. J Oncol Pharm Pract 2007;13:181-98.
- [102] **Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr et coll.** Recommended guidelines for the treatment of cancer-treatment induced diarrhea. J Clin Oncol 2004;22:2918-26.

- [103] **M. Sidibé, E. Mariko, S. Dao.** Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de Bamako. Thèse de médecine, page 84,2010.
- [104] **Richardson G, Dobish R.** Chemotherapy induced diarrhea. *J Onc11ol Pharm Pract* 2007;13:181-98.
- [105] **Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr et coll.** Recommended guidelines for the treatment of cancer-treatment induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918-26.
- [106] **Hu ZY, Yu Q, Zhao YS.** Dose-dependent association between UGT1A1\*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhea: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1856-65.
- [107] **Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, FOLFIRINOX** versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancéro dig.* Vol. 3 N° 4 - 2011 - 310-312.
- [108] **Prévenir et traiter** les complications digestives de la chimiothérapie anticancéreuse. *Bulletin du cancer*, volume 88, N°2, février 2001.
- [109] **Caroline Vincent.** Etude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimioinduite en unités de soins d'hématologie au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. *Pharmaceutical sciences.* 2011.
- [110] **R. -J. Bensadoun, J. -P. Durand, M. Di Palma, F. Scotté, D. Mayeur.** Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif (mucites buccopharyngées, œsogastro-intestinales et anorectales). *Oncologie* Décembre 2011, Volume 13, Issue 12, pp 825-832.
- [111] **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH.** Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology.* 2007, 25: 3158-67.

- [112] **S. SAYAGH.** Chimiothérapie cytotoxique et thérapie ciblée : Etude des effets indésirables hématologiques, thèse de pharmacie N°75,2010.
- [113] **Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia S, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, Landolsi A, Hochlef M, Letaief A, Boukadida J, Ben Ahmed S.** Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes. Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathologie Biologie.* 2008, 56: 154-7.
- [114] **Crawford J, Dale DC, Lyman GH.** Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004, 100: 228–37.
- [115] **Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH.** Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.* 1975, 135: 715-9.
- [116] **Spigel D.R, Lin M, O'Neill V, Hainsworth J.D.** Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008, 112: 2749-55.
- [117] **Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV.** Infections in the neutropenic patient: new views of an old problem. *Hematology.* 2001:113–39.
- [118] **Viscoli C, Castagnola E.** Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis.* 2002, 15:377–82.
- [119] **Beutler E.** Platelet transfusions: The 20000/ $\mu$ L trigger. *Blood.* 1993, 81:1411.
- [120] **Chabner BA, Myers CE.** Clinical pharmacology of cancer chemotherapy, in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia, PA, Lippincott. 1989, p 1197.
- [121] **Chauvergne J, Hoerni B.** Chimiothérapie anticancéreuse. Editions Masson. 2001.
- [122] **Mendelsohn J.** Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2002, 20 : S1-13.

- [123] **Blay J.Y, Le Cesne A, Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Chevreau C, Sebban C, Guastalla J. P, Biron P, Ray-Coquard I.** A risk model for thrombocytopenia requiring platelet transfusion after cytotoxic chemotherapy. *Blood*. 1998, 92: 405-10.
- [124] **Wood P, Hrushesky W.** Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995, 95: 1650-9.
- [125] **Fanny Bauvet, Jean Klustersky, Ahmad Awada.** Supportive care in cancer :concept, achievements and challenges. *Bulletin du cancer*, volume 95, issue 3, mars 2008.
- [126] **Abu-Alfa AK, Younes A.** Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention and management. *Am J Kidney Dis* 2010;55(suppl. 3):SI-13.
- [127] **Teo WY, Loh TF, Tan AM.** Avoiding dialysis in tumor lysis syndrome: is urate oxidase effective? – A case report and review of literature. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:679-83.
- [128] **Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E et coll.** Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93: 1877-85.
- [129] **C. Elalouani, M.A. Benhmidoun, H. Rida, M. AitRaiss.** Cardiotoxicité à court et à moyen terme des anthracyclines : étude prospective. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 61 (2012) 257–266.
- [130] **Meryem Aitelhaj, Siham LKhouyaali, Ghizlane Rais, et al.** Cardiac safety of the adjuvant Trastuzumab in a Moroccan population: observational monocentric study of about 100 patients. *BMC Research Notes* 2013, 6:339.
- [131] **D. Bouccara, E. Ferrary, I. Mosnier, A. Bozorg-Grayeli, O. Sterkers.** Ototoxicité des médicaments anticancéreux en hématologie : mécanismes, dépistage et prise en charge. *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. VI - n° 1 - janvier-février-mars 2011.*
- [132] **Sikora K Cancer. In: Marinker M, Peckham, M eds,** *Clinical futures*, London, BMJ Books, 1998, 74-95.

- [133] **Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al.** Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363: 733-42.
- [134] **Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Bellatori E, et al.** on behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group, *Ann Oncol*, 2010 ;21(supl.5):232-43.
- [135] **McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, CorreaME, Eilers J, et al.** Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3165-77.
- [136] **Thevenet G et al.** Mucites et Candidoses. Les référentiels Soins Oncologiques de Support. Lyon, décembre 2011.
- [137] **Rajesh V. Lalla & Fredrick D.** Ashbury. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines: dissemination and clinical impact *Support Care Cancer*2013; 21:3161–3163.
- [138] **Douglas-Rizzo J, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennet CL, Bohlius J,Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Sommerfeld MR,** American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guidelines Update onthe use of Epoietin and Darbopoietin in adult patients with cancer, *J Clin Oncol*,2010;28:4996-5010.

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علمي ما أقول شهيداً

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 84

سنة : 2014

## اليقظة الدوائية في علاج السرطان: التبليغ ودراسة السببية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: سكيمة بنيس**

المزودة في: 28 يناير 1990 بفاس

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التأثيرات الجانبية الدوائية – التبليغ – السببية – اليقظة الدوائية –  
مضادات السرطان.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيدة: بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة

أعضاء

السيدة: رشيدة سليمان بن الشيخ

أستاذة في علم الصيدلة

السيدة: مريم الكباري

أستاذة في طب الأطفال