

2020-2021

Mémoire du diplôme d'études spécialisées

Spécialité pharmacie hospitalière

Conformément aux dispositions du décret 90-810
du 10 septembre 1990 tient lieu de :

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Profil de sécurité rénale des médicaments anti-Epidermal Growth Factor Receptor

Une étude réalisée à partir de VigiBase®, la base internationale de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé

CROSNIER Alexandre

Né le 16 mars 1994 à Angers (49)

Sous la direction de **Pr BRIET Marie**

Membres du jury

Pr DUVAL Olivier | Président

Pr BRIET Marie | Directeur

Pr LAGENTE Vincent | Membre

Dr BOURNEAU-MARTIN Delphine | Membre



Soutenue publiquement le :
07 octobre 2021

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussigné, CROSNIER Alexandre,
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le **29/07/2021**



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine

BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / Physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOUEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI kHALED	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

A Madame le professeur Marie BRIET

Je tiens à vous remercier de m'avoir accordé votre confiance pour ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils et vos encouragements tout au long de l'encadrement de cette thèse ainsi que pour vos nombreuses relectures au cours de cette année de travail.

A Monsieur le professeur Olivier DUVAL

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, recevez ici l'assurance de toute ma gratitude.

A Monsieur le professeur Vincent LAGENTE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Delphine BOURNEAU-MARTIN

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton aide et tes précieux conseils pour cette thèse ainsi que lors de mon semestre réalisé au CRPV.

A Madame le Docteur Morgane CELLIER

Je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée lors de ce travail.

A l'équipe du CRPV d'Angers

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre accompagnement durant ma formation.

Aux pharmaciens qui m'ont encadré durant mes stages d'internat

Je vous remercie de m'avoir accompagné et fait évoluer durant cette formation.

A mes co-internes

Merci à tous ceux que j'ai pu rencontrer durant ces 4 années d'internat, notamment les internes angevins et le groupe « running ».

A mes amis

Merci Arnaud, Brad, Gökhan et Maximin pour ces années passées à la fac et nos rigolades.

Un très grand merci à tous mes fidèles amis rencontrés de la maternelle au lycée avec qui les retrouvailles sont toujours de précieux moments.

A ma famille

Merci à mes grands-parents, pour leur gentillesse et leur amour ainsi qu'à mes oncles, tantes, cousins et cousines.

A ma sœur Anaïs, merci pour ta spontanéité et ta joie de vivre que tu as su conserver depuis notre enfance.

A mes parents, merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien lors de ces longues études. Vous m'avez apporté l'éducation, les valeurs et la confiance qui m'ont permis d'être arrivé jusqu'ici aujourd'hui. J'ai une chance inestimable de vous avoir pour parents, je vous aime.

A Alice

A ma fiancée, merci pour ta présence, ton soutien et ton amour au quotidien. Tu as su m'encourager durant les périodes plus difficiles de ces longues études. Je souhaite te remercier pour ta confiance et pour nos merveilleux moments tous les deux. A nos projets futurs, je t'aime.

Plan

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

CONTEXTE

1. **Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie**

- 1.1. Système de pharmacovigilance
- 1.1.1. Définition
- 1.1.2. Acteurs de la pharmacovigilance
- 1.1.3. Structuration, échanges et bases de données
- 1.2. Principes de pharmaco-épidémiologie
- 1.2.1. Définition
- 1.2.2. Etudes de disproportionnalité
- 1.2.3. Etudes cas non-cas

2. **Epidermal Growth Factor Receptor**

- 2.1. Description du récepteur
- 2.2. Réaction de phosphorylation
- 2.3. Tyrosines kinases

3. **Voies de signalisation cellulaire en aval d'EGFR**

- 3.1. Voie de signalisation RAS/MAPK
- 3.2. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR
- 3.3. Interconnexions entre les voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT
- 3.4. Voie de signalisation JAK/STAT
- 3.5. Voie de signalisation de la PLC γ

4. **EGFR en oncologie et thérapies ciblées**

- 4.1. Implication de l'EGFR dans les cancers humains
- 4.2. Médicaments anti-EGFR
 - 4.2.1. ITKs anti-EGFR
 - a) Erlotinib
 - b) Géfitinib
 - c) Afatinib
 - d) Osimertinib
 - 4.2.2. Anticorps monoclonaux anti-EGFR
 - a) Cetuximab
 - b) Panitumumab

OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE

ARTICLE

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

Liste des abréviations

4EBP1	eIF4E-binding protein 1
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATP	Adnosine Tri-Phosphate
Bad	BCL2 Associated Agonist Of Cell Death
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
cdk6	Cell division protein kinase 6
CREB	cAMP response selment binding protein
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
DAG	Diacylglycerol
EGF	Epithelial Growth Factor
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
Elk-1	Erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1-like gene 1
EMA	European Medicines Agency
ErbB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog
ERK	Extracellular-signal-regulated kinase
FDA	Food and Drug Administration
FKHRL1	Forkhead homolog rhabdomyosarcoma like 1
FOXO	Forkhead box, sub-group O
GDP	Guanosine DiPhosphate
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GTP	Guanosine TriPhosphate
HER	Human epidermal growth factor receptor
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HRAS	Harvey rat sarcoma virus
IgA	Immunoglobuline A
IgG1	Immunoglobuline G1
IKK β	Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta
IP3	Inositol 1, 4, 5-triphosphate
ITK(s)	Inhibiteur(s) de Tyrosine Kinase
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MedDRA®	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mdm2	Mouse double minute 2
MEK	Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NRAS	Neuroblastoma rat sarcoma virus
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDK1	Phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol4,5-biphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
PLC	Phospholipase C
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma virus
RCP(s)	Résumé(s) des Caractéristiques du Produit
ROR	Reporting Odds Ratio
RSK	Ribosomal s6 kinase
S6k1	Kinase S6 kinase 1
SH2	Src Homology-2
SOS	Son of Sevenless
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TGF- α	Transforming Growth Factor- α
TSC	Tuberous sclerosis complex
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

INTRODUCTION

L'Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) est un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans plusieurs voies de signalisation cellulaire. Des mutations et des dérégulations de l'expression de ce récepteur sont retrouvées dans des plusieurs types de cancers chez l'homme. L'EGFR a donc été identifié comme une cible de choix en oncologie, ce qui a motivé le développement de médicaments anti-EGFR. Ces derniers font partie des premières thérapies ciblées mises sur le marché (1). Des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITKs) anti-EGFR sont aujourd'hui approuvés par l'European Medicines Agency (EMA) (2). Ces médicaments ont permis une avancée significative dans la prise en charge de pathologies cancéreuses comme le cancer colorectal métastatique et le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC). Suite à leur mise sur le marché, ces traitements ont fait l'objet d'une surveillance de sécurité assurée par le système de pharmacovigilance. Pour certains des médicaments anti-EGFR, des effets indésirables rénaux sont rapportés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCPs) et notamment les insuffisances rénales mentionnées sans plus de précision. L'expression de l'EGFR au niveau du rein décrite dans la littérature, ainsi que des cas rapportés d'atteinte rénale de type glomérulopathie posent la question d'une atteinte rénale spécifique secondaire à l'exposition aux médicaments anti-EGFR (3-5). Cette question est traitée au cours de cette thèse et est présentée sous la forme d'un article scientifique. Le profil de sécurité rénale des médicaments anti-EGFR a été recherché par la réalisation d'une étude cas/non cas à partir de données de pharmacovigilance issues de la base internationale de pharmacovigilance de l'organisation mondiale de la santé (OMS), VigiBase®. Avant la présentation de cet article, une introduction détaille les principes de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie afin de mieux comprendre les systèmes qui permettent le recueil des effets indésirables médicamenteux et l'exploitation des données enregistrées. Les voies de signalisation sous-jacentes de l'EGFR ont également été décrites afin de mettre en évidence les mécanismes qui interviennent lors de l'activation du récepteur. Un point sur l'implication de l'EGFR dans les cancers est réalisé. Puis, les médicaments anti-EGFR sont présentés pour exposer la pharmacodynamie, les indications et les effets indésirables connus de ces traitements.

CONTEXTE

1. Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie

1.1. Système de pharmacovigilance

1.1.1. Définition

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « la science et les activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » (6). La pharmacovigilance est une composante indispensable dans le contrôle de la sécurité des médicaments. Elle est une garantie qui s'applique durant tout le cycle de vie du médicament. Elle permet de s'affranchir des limites des processus mis en place lors du développement clinique des médicaments qui ne représentent pas l'utilisation en conditions réelles. En effet, la population d'étude lors du développement d'un médicament est limitée en termes de nombre de sujets, et elle n'est pas totalement représentative des patients traités après mise sur le marché. De plus, l'exposition au médicament lors de son développement n'est évaluée que sur une courte échelle de temps alors qu'en situation réelle d'utilisation, certains sujets sont traités sur de plus longues périodes (7). La pharmacovigilance permet la détection d'effets indésirables non retrouvés lors des essais cliniques. Des effets liés aux associations avec d'autres médicaments sont également des éléments qui peuvent être révélés après la mise sur le marché.

Le développement de la pharmacovigilance s'est fait à l'issue d'affaires sanitaires telles que celle qui a accompagné l'utilisation du thalidomide. Ce médicament utilisé chez les femmes enceintes a été l'origine de nombreuses malformations congénitales. Les défaillances mises en évidence ont souligné l'importance du suivi des médicaments après la commercialisation en vie réelle et d'un système de pharmacovigilance structuré (8).

Dans la législation française les produits concernés par l'application de la pharmacovigilance sont mentionnés aux articles L.5121- 1 et R.5121-150 du Code de la Santé Publique (CSP). Il s'agit de médicaments destinés à l'Homme parmi lesquels sont notamment listés : les spécialités pharmaceutiques, les médicaments biologiques, les médicaments dérivés du sang, les préparations magistrales, hospitalières et officinales.

1.1.2. Acteurs de la pharmacovigilance

Les principaux acteurs de la pharmacovigilance au niveau national sont : l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les agences régionales de santé (ARS), les professionnels de santé, les entreprises ou les organismes exploitant un médicament, les établissements pharmaceutiques, les patients et les associations agréées de patients (9).

Le système de pharmacovigilance repose sur le principe de déclaration spontanée des effets indésirables médicamenteux. L'article R5121-161 du CSP précise que parmi les professionnels de santé, les médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes, doivent déclarer sans délais au CRPV tous les effets indésirables suspectés d'être occasionnés par un médicament (10). Les entreprises pharmaceutiques doivent

également déclarer tous les effets indésirables suspectés d'avoir un lien avec un médicament. Ils peuvent aussi être déclarés par les professionnels de santé non mentionnés à l'article R5121-161 du CSP, les patients et les associations de patients.

Les 31 CRPVs de France sont en charge du recueil des déclarations de pharmacovigilance, de l'analyse pharmaco-médicale et de l'enregistrement des cas dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'ANSM est responsable de la gestion de cette base de données. Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas accès à la BNPV afin de garantir son indépendance. Les équipes travaillant dans les CRPVs sont pluridisciplinaires. Elles sont principalement constituées de médecins, de pharmaciens et d'assistants de recherche clinique. Ces professionnels de santé sont amenés à documenter les cas de pharmacovigilance par le biais d'échanges avec les déclarants. Ils réalisent le suivi des cas et se tiennent informés de l'évolution des effets indésirables. L'objectif est d'avoir suffisamment d'éléments pour garantir une analyse précise des cas rapportés. Une évaluation de l'imputabilité est réalisée à partir des données bibliographiques, sémiologiques et chronologiques. Le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable est aussi étudié au regard des données disponibles dans les bases de pharmacovigilance. Les informations et les critères d'imputabilités codés pour les cas déclarés sont enregistrés dans la BNPV de manière anonymisée (11).

Au regard des éléments bibliographiques, pour un effet indésirable inattendu qui ne figure pas dans le RCP du médicament suspect, les CRPVs peuvent considérer qu'il constitue un signal potentiel à investiguer. Ils ont la possibilité de communiquer cette information à l'ANSM par la procédure dite « cas marquant ». L'agence peut ensuite engager différentes mesures à l'encontre du produit concerné, comme par exemple si elle le juge nécessaire : l'ouverture d'une enquête, la transmission de l'information à l'EMA, la modification du RCP du médicament en cas de procédure française.

L'ANSM confie d'autres missions aux CRPVs comme la réalisation d'expertises ponctuelles, ou la participation aux enquêtes nationales de pharmacovigilance. Ces dernières ont pour objectif la revue de données de pharmacovigilance et bibliographiques en lien avec le médicament étudié pour : confirmer un signal potentiel, caractériser un signal avéré et/ou surveiller le profil de risque d'un médicament (9).

1.1.3. Structuration, échanges et bases de données

La pharmacovigilance est structurée sur différents niveaux :

- au niveau régional par les CRPVs,
- au niveau national par l'ANSM,
- au niveau européen par l'EMA,
- au niveau international par l'OMS, via l'Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Les échanges aux niveaux européen et international permettent une coopération entre les différents états partenaires. Les cas de pharmacovigilance sont enregistrés au sein de bases de données.

La base européenne de pharmacovigilance fait partie du système EudraVigilance®, elle est constituée par les cas signalés par tous les états membres de l'Union Européenne (8). Elle inclut les déclarations de pharmacovigilance rapportées par les agences nationales compétentes des différents états membres, par les industriels pharmaceutiques détenteurs d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur le marché européen et par les sponsors d'essais cliniques en cours dans l'Union Européenne. L'EMA exploite le système EudraVigilance® conformément à la réglementation des médicaments de l'Union Européenne (12). Il permet de détecter des signaux précoce de pharmacovigilance.

Sur le plan international, l'UMC est l'organisme indépendant compétent dans le domaine de la pharmacovigilance. Il est missionné par l'OMS et est en charge de VigiBase®, la base de données mondiale de pharmacovigilance. Il s'agit de la plus grande base de données de pharmacovigilance au monde, avec plus de 20 millions de déclarations d'effets indésirables suspectés d'être liés aux médicaments (13). Depuis 1968, les cas sont rapportés dans VigiBase® par les pays membres et la base de données est continuellement mise à jour. Plus de 130 pays ont rejoint ce programme (14).

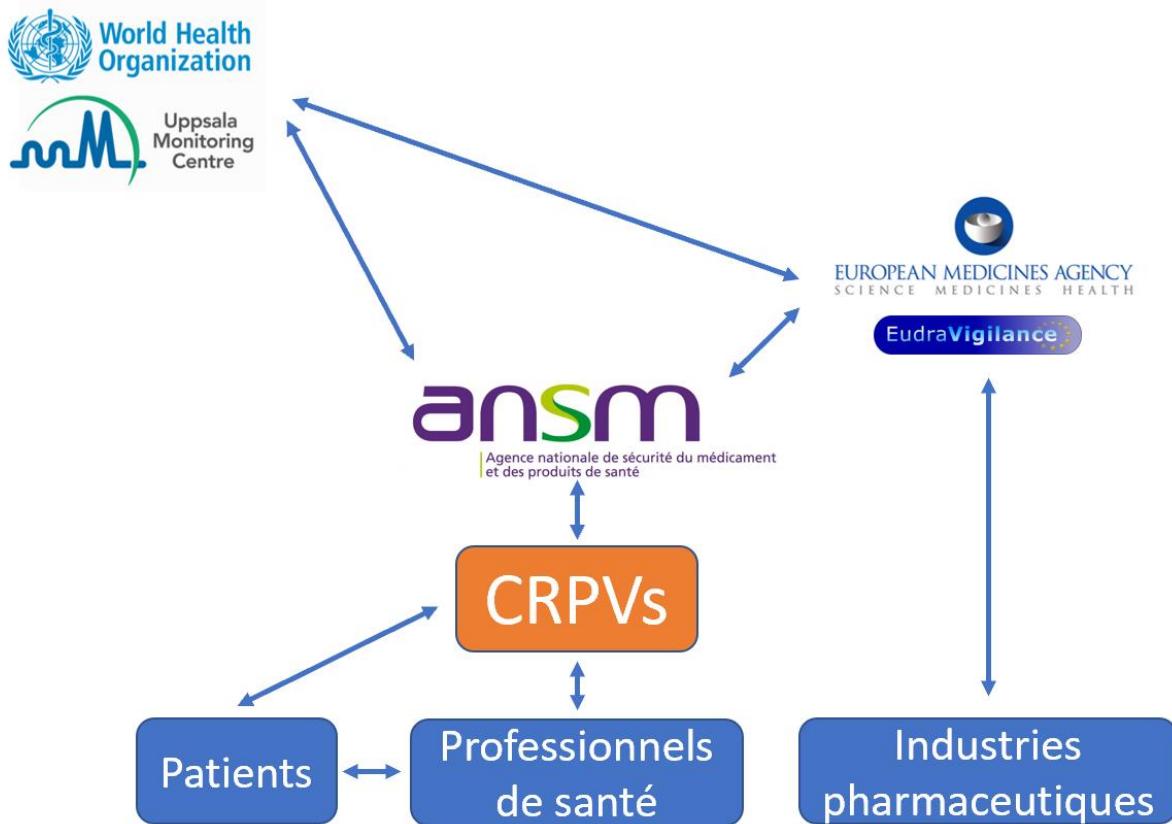


Figure 1 : Schéma simplifié des échanges lors d'une déclaration de pharmacovigilance

1.2. Principes de pharmaco-épidémiologie

1.2.1. Définition

La pharmaco-épidémiologie est l'application de méthodes épidémiologiques à l'étude des médicaments, lors de leur utilisation en conditions réelles, après obtention de l'AMM. Elle se base sur des études observationnelles qui

reposent sur l'observation des individus étudiés, sans aucune intervention de l'entité ou de la personne investigatrice. Ainsi, il s'agit d'une discipline qui diffère des études réalisées lors des essais cliniques.

Les études de pharmaco-épidémiologie s'appuient sur des bases de données bibliographiques et de pharmacovigilance (15). Les bases de pharmacovigilance comme la BNPV, la base européenne EudraVigilance® et la base internationale VigiBase® présentent chacune des avantages et des inconvénients. L'exploitation des cas enregistrés dans la BNPV permet le plus souvent d'avoir plus d'éléments par rapport aux cas de l'EudraVigilance® et de VigiBase® grâce à des observations détaillées. Le principal avantage de la base européenne et de la base internationale est la compilation d'un grand nombre de cas.

La pharmaco-épidémiologie peut être abordée à travers deux approches (16) :

- descriptive avec l'observation des évènements de manière rétrospective, prospective ou transversale,
- analytique ou comparative, avec l'étude des associations entre la survenue des effets et l'exposition à un ou des médicaments.

1.2.2. Etudes de disproportionnalité

Des études de disproportionnalité sont utilisées dans le cadre de l'approche analytique de la pharmaco-épidémiologie, pour l'étude des effets indésirables liés aux médicaments. Elles permettent de faire émerger des signaux de pharmacovigilance. Un signal correspond à un taux de notification inattendu pour un effet déclaré pour un médicament. Les comparaisons se font par rapport aux autres déclarations enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance utilisée pour l'analyse.

Il est important de prendre en compte que ces études de disproportionnalité permettent la détection de signaux de pharmacovigilance mais ne permettent pas de confirmer un lien de causalité entre un effet indésirable et un médicament. Il est nécessaire de réaliser par la suite d'autres études comme les études cas-témoins ou de cohortes pour confirmer ou non les éléments mis en évidence (16).

1.2.3. Etudes cas non-cas

Les études cas non-cas sont des études de disproportionnalité. Elles utilisent le calcul du Reporting Odds Ratio (ROR) dont la formule est la suivante : $ROR = (a/b)/(c/d)$. Avec, d'après le tableau de contingence (tableau 1) :

- a, le nombre d'effets indésirables d'intérêt rapporté avec le médicament étudié,
- b, le nombre des autres effets indésirables médicamenteux rapporté avec le médicament étudié,
- c, le nombre d'effets indésirables d'intérêt rapporté avec tous les autres médicaments,
- d, le nombre des autres effets indésirables médicamenteux rapporté avec tous les autres médicaments.

Effet indésirable Exposition	Effet indésirable médicamenteux étudié	Autres effets indésirables médicamenteux
Médicament étudié	a	b
Autres médicaments	c	d

Tableau 1 : Etude cas-non cas tableau de contingence

Un ROR supérieur à 1 signifie que l'effet d'intérêt est plus fréquemment retrouvé avec le médicament étudié qu'avec les autres médicaments. Dans ce cas, un signal de disproportionnalité n'est constitué qu'après interprétation des intervalles de confiance.

Ils sont calculés selon la formule suivante : $95\% \text{ IC} = e^{\log(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$.

Pour que le signal soit significatif, la borne inférieure de l'intervalle de confiance doit être strictement supérieure à 1.

L'analyse peut être réalisée sur une période précise, sur une sélection de déclarations et/ou par rapport à une classe médicamenteuse déterminée. Des exclusions peuvent également être apportées sur les données selon certains critères comme par exemple le type de déclarant et la complétude des déclarations.

Les études cas non-cas présentent des avantages mais également des limites. La mise en évidence de signaux pour de très rares effets indésirables fait partie des avantages. Et à contrario, les biais de temporalité, information, sélection et compétition font partie des limites (17).

2. Epidermal Growth Factor Receptor

2.1. Description du récepteur

L'EGFR est un récepteur à activité tyrosine kinase. Il fait partie de la famille erythroblastic leukemia viral oncogene homolog (ErbB) dont quatre types de récepteur sont décrits: EGFR/ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 aussi appelés respectivement HER1, HER2, HER3 et HER4 (18). Ces récepteurs sont situés au niveau de la membrane plasmique des cellules. L'EGFR est composé d'un domaine extracellulaire où vient se fixer le ligand, d'un domaine transmembranaire hydrophobe permettant l'ancrage à la membrane et d'un domaine intracytoplasmique qui est le siège de l'activité tyrosine kinase (1).

Les principaux ligands de l'EGFR et qui lui sont spécifiques sont Epithelial Growth Factor (EGF) et le Transforming Growth Factor- α (TGF- α) (19). Les autres ligands connus sont l'amphiréguline, l'épireguline, la β -celluline, l'épigen et le facteur de croissance lié à l'héparine (HB-EGF) (20).

La fixation d'un ligand sur le domaine extracellulaire d'EGFR entraîne son activation par homo dimérisation ou hétéro dimérisation avec l'un des autres récepteurs de la famille ErbB. La dimérisation va permettre l'activation

de l'activité enzymatique tyrosine kinase de l'EGFR qui est responsable de la phosphorylation des résidus tyrosines au niveau de l'extrémité C-terminale du domaine intracytoplasmique du récepteur (19).

Lorsqu'ils sont phosphorylés les résidus tyrosines sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation cellulaire. Les voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR sont les principales voies de signalisation cellulaire en aval de l'EGFR. D'autres voies sont également impliquées comme la Phospholipase C γ et celle de JAK/STAT (1).

2.2. Réaction de phosphorylation

La phosphorylation consiste au transfert d'un groupement phosphate de l'adnosine tri-phosphate (ATP) à une protéine. Elle a lieu sur la chaîne latérale d'un des acides aminés suivants : sérine, thréonine ou tyrosine. La phosphorylation entraîne une modification de la structure des protéines ciblées (21). Les phosphotransférases catalysent la phosphorylation, alors que les phosphatases catalysent la déphosphorylation.

De nombreux processus cellulaires sont dépendants des réactions de phosphorylation et notamment les voies de signalisation cellulaire. Les défauts de régulation peuvent entraîner des pathologies diverses, comme par exemple l'insuffisance cardiaque, des maladies neurodégénératives ou des cancers (22). Cela explique l'intérêt des thérapeutiques développées qui agissent directement ou indirectement sur les réactions de phosphorylations.

2.3. Tyrosines kinases

Les protéines kinases sont des phosphotransférases. Elles possèdent la capacité d'agir en tant que catalyseur de réaction, elles sont donc des enzymes. Concernant leur rôle catalytique il consiste en la liaison de l'ATP sous forme de complexe avec un cation divalent (généralement Mg²⁺ ou Mn²⁺), la liaison du substrat protéique et le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP (21) (23).

Lors de la phosphorylation de protéines à résidus tyrosines, le groupement phosphate en position γ de l'ATP est transféré sur le Phénol (24).

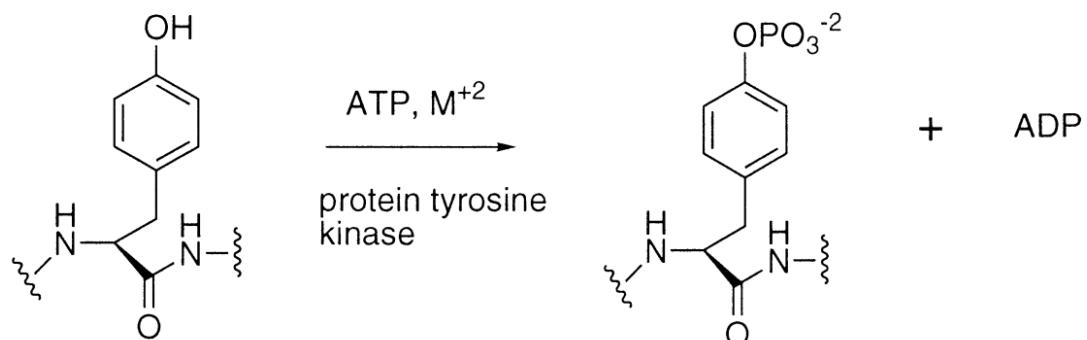


Figure 2 : Illustration de la phosphorylation de protéines à résidus tyrosines

3. Voies de signalisation cellulaire en aval d'EGFR

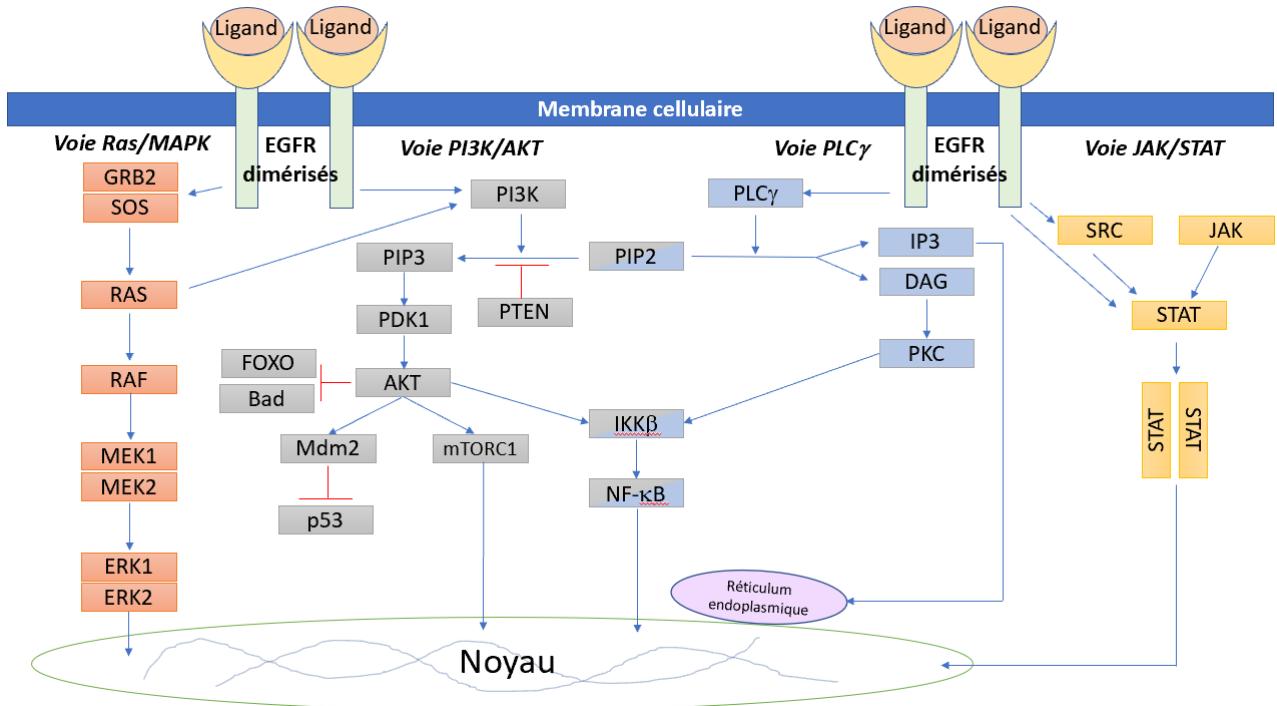


Figure 3 : Schéma synthétique des voies de signalisation de l'EGFR

3.1. Voie de signalisation RAS/MAPK

La voie de signalisation cellulaire RAS fait intervenir une cascade de phosphorylation (25). Après activation d'un récepteur membranaire, les résidus de tyrosine phosphorylés servent de point d'ancrage pour des protéines intracellulaires avec un domaine Src homology-2 (SH2) comme la protéine GRB2 (26). La protéine SOS est recrutée par GRB2 au niveau de la membrane plasmique.

RAS est une enzyme à activité GTPase qui est localisée au niveau de la face interne de la membrane cytoplasmique. Elle catalyse l'hydrolyse de la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine diphosphate (GDP) et en ion phosphate. Le rapprochement de RAS sous sa forme inactive liée au GDP et de SOS favorise l'échange du GDP pour le GTP (27).

RAS sous sa forme active liée au GTP recrute la protéine kinase RAF à la membrane plasmique (26) ce qui facilite ainsi l'activation de son activité catalytique. Par phosphorylation, RAF va activer les MAPK kinases : MEK1 et MEK2.

De manière spécifique MEK1 et MEK2 reconnaissent et phosphorylent les résidus tyrosine et thréonine des kinases ERK1 et ERK2 (27,28).

Une fois active, les kinases ERK1 et ERK2 vont phosphoryler des protéines cytosoliques de la famille des ribosomal s6 kinase (RSK) mais également des facteurs de transcription nucléaire : erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1-like gene 1 (Elk-1), cAMP response element binding protein (CREB), c-Fos et c-Jun (27).

La protéine p90 de la famille RSK régule la prolifération, la croissance, la migration et la survie cellulaire en phosphorylant différents substrats au sein de la cellule et de son noyau (29).

Les facteurs de transcription vont permettre l'expression de gènes et notamment ceux de la cycline D1 et de Cell division protein kinase 6 (cdk6) impliqués dans l'initiation en phase G1 du cycle cellulaire (26). Ainsi, ils ont un rôle dans la prolifération cellulaire (25).

3.2. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Cette voie de signalisation fait intervenir une cascade de phosphorylation. Les enzymes PI3K font partie d'une famille de protéines kinases qui sont réparties en trois classes en fonction de leur affinité pour un substrat et de leur homologie de séquence (27).

Ces enzymes peuvent être activées de différentes manières : par le biais d'un récepteur à activité tyrosine kinase comme par exemple EGFR, par le biais d'un récepteur couplé aux protéines G ou encore par l'intermédiaire de RAS (30).

La classe de PI3K IA est activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase. Les PI3K IA sont des hétérodimères constitués d'une sous-unité catalytique p110 et d'une sous-unité régulatrice p85 (31).

En ce qui concerne le recrutement à la membrane plasmique de PI3K par un récepteur à activité tyrosine kinase, il s'effectue par la liaison de la sous unité p85 à un récepteur activé via les domaines SH2 des résidus de tyrosine phosphorylés (27). L'inhibition de la sous-unité régulatrice p85 sur la sous-unité catalytique p110 est ainsi levée. Le substrat des PI3K est le phosphatidylinositol4,5-biphosphate (PIP2) qui va ainsi être phosphorylé pour devenir phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). Phosphatase and TENSin homolog (PTEN) est une phosphatase qui régule négativement la voie de signalisation PI3K/AKT par déphosphorylation de PIP3 et PIP2.

Le PIP3 va recruter à la membrane plasmique la sérine/thréonine kinase AKT qui va pouvoir être phosphorylée par phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1 (PDK1) (32) et également par le complexe mTORC2 (27).

La protéine kinase AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles (33,34).

Elle favorise la survie cellulaire en inactivant la protéine pro-apoptotique Bad par phosphorylation. Une autre cible d'AKT est le facteur de transcription forkhead homolog rhabdomyosarcoma like 1 (FKHL1) aussi appelé forkhead box, sub-group O (FOXO), il est inactivé par phosphorylation ce qui empêche sa migration vers le noyau, et donc l'expression de gènes pro-apoptotiques. AKT peut également phosphoryler mouse double minute

2 (Mdm2) qui antagonise p53 impliqué dans l'apoptose. L'activation de nuclear factor-kappa B (NF-κB) par AKT permet la transcription de gènes anti-apoptotique (27,30).

L'interaction entre tuberous sclerosis complex-1 (TSC1) et Tuberous sclerosis complex-2 (TSC2) est un frein pour l'activation du complexe mTORC1. La protéine kinase AKT est responsable de la phosphorylation de TSC2 ce qui empêche son interaction avec TSC1 et lève ainsi l'inhibition sur mTORC1 (33).

Le complexe mTORC1 va entraîner la transmission du signal de la voie PI3K alors que le complexe mTORC2 est impliqué dans l'activation d'AKT par phosphorylation (27).

L'une des protéines cibles de mTORC1 est eIF4E-binding protein 1 (4EBP1). Une fois activée par mTORC1, 4EBP1 permet la libération du facteur de traduction eIF4E impliqué dans la croissance et dans la différenciation cellulaire (35).

La protéine p70 de la famille RSK également appelée kinase S6 kinase 1 (S6k1) est l'une des cibles de mTORC1. Elle permet au cycle cellulaire de passer de la phase G1 à la phase S et régule l'apoptose (33).

La protéine mTOR a également un rôle proangiogénique car elle régule la traduction de hypoxia inducible factor (HIF) qui est lui-même impliqué dans la stimulation de l'expression des facteurs de croissance vascular endothelial growth factor (VEGF) et platelet derived growth factor (PDGF) (33).

3.3. Interconnexions entre les voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT

Il existe une interconnexion entre les voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT grâce à l'enzyme RAS qui peut activer les protéines kinases PI3K (29). L'activation de la PI3K est occasionnée par la liaison de sa sous unité p110 à RAS (32). Il y a également un rétrocontrôle négatif entre ces deux voies : AKT phosphoryle et inactive directement RAF alors que MEK favorise le recrutement à la membrane de PTEN (29).

3.4. Voie de signalisation JAK/STAT

Les protéines Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) sont impliquées à la fois dans la transduction du signal et dans l'activation de la transcription. Les protéines de cette famille partagent une structure très similaire (36).

L'activation de cette voie de signalisation peut avoir lieu par l'intermédiaire de différents récepteurs membranaires comme les récepteurs de facteurs de croissance, les récepteurs des cytokines et les récepteurs à activité tyrosine kinase.

En ce qui concerne l'EGFR lorsqu'il est activé, les protéines STAT3 peuvent s'y lier grâce à leur domaine SH2. Ces protéines vont alors être phosphorylées ce qui va leur permettre de dimériser et d'être ainsi actives. L'activation de STAT3 peut également avoir lieu par l'intermédiaire de kinases de la famille Src qui peuvent être activées par l'EGFR. Les Janus Kinases JAK peuvent aussi phosphoryler les protéines STAT et permettre une activation maximale des protéines STAT phosphorylées par les kinases Src activées par l'EGFR (36).

Le dimère formé est capable de se transloquer au niveau du noyau. Il se lie ainsi à de nombreux gènes cibles et à d'autres protéines régulatrices de la transcription comme c-fos et c-jun (37). La conséquence est la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et la progression du cycle cellulaire. STAT3 a également un rôle dans l'augmentation de l'expression de VEGF qui est impliqué dans l'angiogenèse (38).

3.5. Voie de signalisation de la PLC γ

Il existe plusieurs isotypes de phospholipase C (PLC). L'activation de ces différents isotypes de PLC est médiée par des activateurs variant selon l'isotype. Par exemple, l'activation de la phospholipase C β (PLC β) fait intervenir des récepteurs couplés aux protéines G alors que l'activation de la phospholipase C γ (PLC γ) implique des récepteurs à activité tyrosine kinase comme l'EGFR (39).

La PLC γ va se lier par l'intermédiaire de son domaine SH2 à l'EGFR activé et être phosphorylée. Elle va permettre l'hydrolyse de PIP2 en diacylglycerol (DAG) et inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3). DAG va activer la protéine kinase C (PKC) elle-même impliquée dans la phosphorylation de inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta (IKK β), ce qui aboutit à l'activation de NF- κ B et à ses effets anti apoptotiques (40).

L'hydrolyse de PIP2 par la PLC γ a un retentissement important sur la concentration membranaire de PIP2 (41). Le PIP2 est nécessaire pour la formation de PIP3, son épuisement a donc une conséquence directe sur la concentration de PIP3 retrouvée au niveau de la membrane plasmique.

L'IP3 va se fixer sur son récepteur au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique permettant ainsi la mobilisation des réserves de calcium. La conséquence est l'augmentation du calcium intracytoplasmique qui a un rôle dans la régulation de l'inflammation et l'activité immunitaire innée (42).

4. EGFR en oncologie et thérapies ciblées

4.1. Implication de l'EGFR dans les cancers humains

Le récepteur de l'EGFR est surexprimé dans certains cancers, principalement pour ceux du poumon et du colon. L'activation anormale de l'EGFR peut s'expliquer par des mutations, délétions et amplifications activatrices dans les séquences qui codent pour le domaine tyrosine kinase mais aussi par une expression altérée de l'EGFR lui-même ou de son ligand. Ces phénomènes conduisent à l'activation des voies de signalisation en aval du récepteur (43).

L'activation en situation physiologique passe par la dimérisation d'EGFR mais des mutations peuvent permettre au récepteur de s'affranchir de cette étape (1,44). Certaines mutations activatrices confèrent à l'EGFR un caractère oncogène, il est alors activé constitutivement, c'est-à-dire qu'il reste actif même en l'absence de ligand (19).

Les mutations activatrices de l'EGFR les plus souvent rencontrées dans le CBNPC sont localisées au niveau des exons 18 à 21. Les deux mutations les plus fréquentes sont des délétions dans l'exon 19 et la mutation L858R. Les insertions dans l'exon 20 et T790M sont des mutations identifiées comme des facteurs de résistance aux ITKs anti-EGFR. Elles sont fréquemment retrouvées après un traitement de plusieurs mois par ITKs anti-EGFR de première génération. La résistance est acquise par un mécanisme de sélection (19).

Des mutations d'éléments intervenant dans les cascades de signalisation en aval de l'EGFR peuvent également conduire à une activation constitutive. Pour la voie de signalisation RAS/MAPK, des mutations des gènes de la famille de RAS sont fréquemment retrouvées dans des cancers, dont principalement ceux du colon et du pancréas. La famille de l'oncogène RAS est notamment constituée de KRAS, HRAS et NRAS qui sont des éléments en faveur d'une résistance au traitement anti-EGFR. Les mutations engendrent une activation de RAS indépendamment de l'EGFR (27). D'autres mutations touchant cette voie de signalisation existent mais sont moins souvent retrouvées. L'expression diminuée de PTEN observée dans plusieurs types de cancers chez l'homme est l'une des altérations connues pour la voie de signalisation PI3K/AKT (34).

4.2. Médicaments anti-EGFR

Il existe deux catégories de thérapie ciblée anti-EGFR : celle des ITKs et celle des anticorps monoclonaux.

4.2.1. ITKs anti-EGFR

Les ITKs anti-EGFR vont cibler et bloquer l'activité tyrosine kinase de l'EGFR. Il s'agit de petites molécules, qui se lient au site catalytique intracellulaire de l'EGFR. Des ITKs anti-EGFR de trois générations différentes ont une AMM européenne (EMA) et américaine (Food and Drug Administration - FDA) (2,45). Le développement de nouveaux ITKs anti-EGFR a été motivé par l'émergence de résistances malgré une bonne réponse initiale au traitement (43,46).

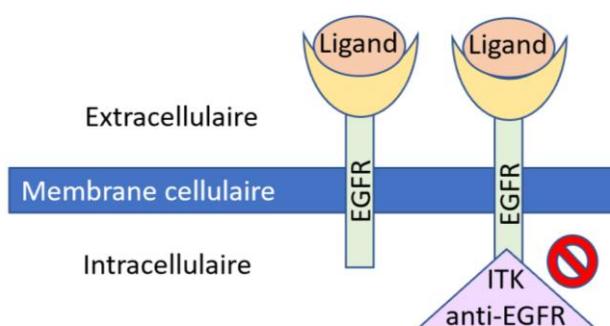


Figure 4 : ITK anti-EGFR fixé au site catalytique intracellulaire de l'EGFR

a) Erlotinib

L'erlotinib a une AMM européenne depuis le 19/09/2005, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom TARCEVA®, le titulaire de l'AMM est Roche Registration GmbH. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, il est destiné à la prise par voie orale.

L'erlotinib est un ITK anti-EGFR de première génération (43). L'inhibition de la tyrosine kinase de l'EGFR entraîne le blocage des voies de signalisation sous-jacentes. Dans les cellules cancéreuses qui possèdent des mutations activatrices de l'EGFR, l'erlotinib va se lier au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR (47). Les conséquences pour ces cellules sont l'arrêt de la prolifération et la mort cellulaire par apoptose. Lorsque qu'un traitement par erlotinib est envisagé, une recherche de mutations activatrices de l'EGFR doit être réalisée. En cas de mutation activatrice retrouvée, son statut est à évaluer.

Plusieurs indications thérapeutiques sont mentionnées au RCP européen. L'erlotinib est indiqué :

- « dans le traitement de première ligne du CBNPC des formes localement avancées ou métastatiques chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR » (47),
- « dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie » (47),
- « dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie » (47),
- « dans le cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine » (47).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des affections gastro-intestinales avec de très fréquentes diarrhées ($\geq 1/10$),
- des affections hépatobiliaires principalement représentées par des élévations de lalanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubine, le plus souvent d'intensité faible ou modérée et transitoire,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale mentionné dans le RCP de l'erlotinib, des insuffisances rénales fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), ainsi que des néphrites et des protéinuries peu fréquentes ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ont été rapportées (47). Des précautions sont détaillées pour les cas de diarrhées et de déshydratation : l'interruption du traitement et la réhydratation du patient sont à mettre en œuvre devant des symptômes sévères et/ou prolongés. L'un des risques est la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Parmi les interactions mentionnées, l'association erlotinib et statine a été retrouvée dans de rares cas comme pouvant être à l'origine d'une augmentation du risque de myopathie incluant des cas de rhabdomyolyse impliqués dans des lésions rénales.

Dans la littérature, quelques cas d'insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, avec des grades 3 et 4 chez des femmes traitées pour un carcinome de la vulve (48).

b) Géfitinib

Le géfitinib a une AMM européenne depuis le 24/06/2009, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom IRESSA®, le titulaire de l'AMM est AstraZeneca AB. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, il est destiné à la prise par voie orale.

Le géfitinib est un ITK anti-EGFR de première génération (43). Il est sélectif de la tyrosine kinase de l'EGFR et permet ainsi le traitement des patients présentant une mutation activatrice. Les conséquences pour ces cellules sont l'arrêt de la prolifération et la mort cellulaire par apoptose. Lorsque qu'un traitement par géfitinib est envisagé, une recherche de mutations activatrices de l'EGFR doit être réalisée. En cas de mutation activatrice retrouvée, son statut est à évaluer. Les mutations L858R et les délétions dans l'exon 19 sont sensibles au géfitinib, alors que les mutations T790M et les insertions dans l'exon 20 confèrent une résistance au traitement.

Selon le RCP européen du géfitinib, il est indiqué :

- « dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR » (49).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des anorexies de grade 1 ou 2,
- des affections gastro-intestinales avec de très fréquents vomissements et diarrhées ($\geq 1/10$) de grade 1 ou 2,
- des affections hépatobiliaires principalement représentées par des élévations d'ALAT, le plus souvent d'intensité faible ou modérée,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- des asthénies, principalement de grade 1.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale, les effets indésirables mentionnés dans le RCP du géfitinib sont : des augmentations asymptomatiques de la créatininémie, des protéinuries et des cystites qui ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), ainsi que de rares cystites hémorragiques (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) (49). Des hématuries sont également décrites parmi les affections vasculaires fréquentes (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Dans la littérature, le cas d'un patient qui a présenté un syndrome néphrotique suite à un traitement par géfitinib est décrit (50). Le mécanisme responsable reste non identifié bien qu'une hypothèse immuno-allergique soit avancée par les auteurs. Les symptômes et les valeurs biologiques se sont améliorés progressivement à l'arrêt du traitement.

c) Afatinib

L'afatinib a une AMM européenne depuis le 25/09/2013, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom GIOTRIF®, le titulaire de l'AMM est Boehringer Ingelheim International GmbH. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, il est destiné à la prise par voie orale.

L'afatinib est un ITK anti-EGFR de deuxième génération (43). C'est un inhibiteur puissant, sélectif, qui se lie de manière covalente aux récepteurs de la famille ErbB et les bloque de manière irréversible. Lorsqu'un traitement par afatinib est envisagé, une recherche de mutations activatrices de l'EGFR doit être réalisée. L'afatinib est actif pour la majorité des mutations activatrices de l'EGFR. La principale mutation apportant une résistance vis-à-vis du traitement est T790M. Chez les patients traités par afatinib et au cours de la progression de la maladie, l'acquisition secondaire de la mutation T790M est retrouvée dans environ un cas sur deux.

Plusieurs indications thérapeutiques sont mentionnées au RCP européen. L'afatinib est indiqué :

- « dans le CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une ou des mutations activatrices de l'EGFR chez le patient adulte naïf de TKI anti-EGFR » (51),
- « dans le CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine » (51).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des diminutions de l'appétit,
- des épistaxis,
- des affections gastro-intestinales avec : diarrhées, stomatites, nausées et vomissements,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale, les effets indésirables mentionnés dans le RCP de l'afatinib sont : des cystites, des atteintes rénales/insuffisances rénales qui ont été rapportées fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) (51).

Le site GPR rapporte la survenue lors des essais cliniques d'une insuffisance rénale secondaire à des diarrhées pour 6,1% des patients traités par afatinib (52). Les diarrhées sous afatinib sont fréquentes et parfois sévères. Elles surviennent principalement au cours des 2 premières semaines de traitement et celles de grade 3 généralement au cours des 6 premières semaines (51). Elles peuvent entraîner d'importants déséquilibres électrolytiques et des déshydratations.

d) Osimertinib

L'osimertinib a une AMM européenne depuis le 01/02/2016, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom TAGRISSO®, le titulaire de l'AMM est AstraZeneca AB. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, il est destiné à la prise par voie orale.

L'osimertinib est un ITK anti-EGFR de troisième génération. Il exerce une inhibition irréversible des EGFR porteurs de la mutation activatrice EGFRm et de la mutation de résistance aux ITK T790M (46,53). La puissance de l'inhibition est 200 fois plus élevée contre les mutants L858R/T790M qu'à l'encontre de l'EGFR de type sauvage (46). Lorsqu'un traitement par osimertinib est envisagé, une recherche de mutations activatrices de l'EGFR doit être réalisée.

Plusieurs indications thérapeutiques sont mentionnées au RCP européen. L'osimertinib est indiqué :

- « dans le traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique avec des mutations activatrices de l'EGFR » (53),
- « dans le traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique chez les patients adultes présentant une mutation EGFR T790M » (53).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des affections gastro-intestinales telles que les diarrhées et stomatites,
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané,
- des diminutions du nombre de plaquettes, de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale, aucune mention n'est présente dans le RCP de l'osimertinib.

Malgré les recherches bibliographiques réalisées, aucun article mentionnant une toxicité rénale en lien avec l'osimertinib n'a été retrouvé. Le site de référence GPR ne rapporte pas de toxicité rénale connue (52).

4.2.2. Anticorps monoclonaux anti-EGFR

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR agissent au niveau du domaine extracellulaire de l'EGFR. Ils vont se fixer au niveau du site de liaison du récepteur et ainsi bloquer la liaison entre les l'EGFR et ses ligands endogènes.

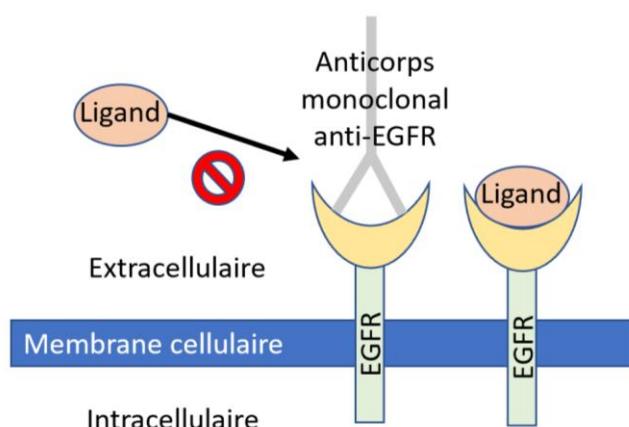


Figure 5 : Anticorps monoclonal anti-EGFR fixé au domaine de liaison du ligand de l'EGFR

a) Cetuximab

Le cetuximab a une AMM européenne depuis le 29/06/2004, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom ERBITUX®, le titulaire de l'AMM est Merck Europe B.V. Ce médicament se présente sous la forme d'une solution pour perfusion, il est destiné à l'administration par voie intraveineuse.

Le cetuximab est spécifique de l'EGFR, il ne se fixe pas aux autres récepteurs ErbB. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique immunoglobuline G1 (IgG1) qui possède une affinité de 5 à 10 fois plus importante que celle des ligands endogènes pour l'EGFR. Le cetuximab bloque la fixation des ligands sur l'EGFR et empêche ainsi les cascades de signalisation cellulaire d'aval. Il est également à l'origine :

- de l'internalisation du récepteur entraînant une régulation négative de l'EGFR,
- du recrutement de cellules immunitaires dirigées contre les cellules tumorales qui expriment l'EGFR par l'intermédiaire de cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps (ADCC) (54).

Plusieurs indications thérapeutiques sont mentionnées au RCP européen. Le cetuximab est indiqué :

- « dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant l'EGFR, soit en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan, soit en première ligne en association au FOLFOX ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan » (54),
- « dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, soit en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée, soit en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et ou métastatique » (54).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des troubles du métabolisme avec des hypomagnésémies et des déshydratations,
- des céphalées, des conjonctivites et des mucites,
- des atteintes gastro-intestinales avec des diarrhées, des nausées et des vomissements,
- des augmentations des valeurs des enzymes hépatiques,
- des affections de la peau et du tissus sous-cutané.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale, aucune mention n'est présente dans le RCP européen du Cetuximab.

Dans la littérature, un cas d'acidose tubulaire rénale est rapporté cinq jours après la dernière cure de chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique (55). Cependant, le cetuximab n'est pas le seul médicament suspect car la patiente était également traitée par oxaliplatine et capecitabine. Un cas de glomérulonéphrite aiguë à immunoglobuline A (IgA) est également rapporté chez un patient traité par cetuximab durant 4 mois. Cette atteinte a pu être confirmée par une biopsie rénale. Cet effet indésirable est

survenu deux semaines après la dernière cure de cetuximab et l'amélioration clinique a été significative à l'arrêt du traitement et une courte cure de cyclophosphamide et de corticoïdes (56).

b) Panitumumab

Le panitumimab a une AMM européenne depuis le 03/12/2007, il est également autorisé par la FDA sur le marché américain (2,45). La spécialité porte le nom VECTIBIX®, le titulaire de l'AMM est Amgen Europe B.V. Ce médicament se présente sous la forme d'une solution pour perfusion, il est destiné à l'administration par voie intraveineuse.

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain. Il possède une grande affinité et spécificité pour l'EGFR où il se fixe et bloque la fixation des ligands sur l'EGFR. Il empêche ainsi les cascades de signalisation cellulaire d'aval. De plus, il est à l'origine de l'internalisation de l'EGFR ce qui entraîne une régulation négative de l'EGFR (57).

Selon le RCP européen du panitumumab, il est indiqué :

- « dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté de type sauvage, soit en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI, soit en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (irinotécan exclu), ou alors en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan » (57).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors des essais cliniques étaient :

- des affections gastro-intestinales avec des diarrhées principalement légères à modérées mais pouvant dans certains cas être sévères,
- de l'asthénie, des frissons, de la fièvre et des réactions liées à la perfusion,
- des affections de la peau et du tissus sous-cutané avec principalement des atteintes cutanées en rash et des dermatites acnéiformes.

En ce qui concerne le profil de toxicité rénale, des cas d'insuffisances rénales aiguës sont mentionnés dans le RCP du panitumumab. Ils ont été constatés pour des patients présentant des diarrhées sévères associées à de la déshydratation (57).

Dans la littérature, le cas d'une glomérulonéphrite induite par des complexes immunitaires, et faisant suite à un traitement par panitumumab est décrit (58).

Médicaments	Caractéristiques	AMM EMA	Indications RCP EMA	EI les plus fréquents mentionnés au RCP	EI rénaux mentionnés au RCP
Erlotinib	ITK anti-EGFR 1ère génération	19/09/2005	CBNPC, cancer du pancréas métastatique	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, élévation ALAT/ASAT et bilirubine faible à modérée.	Insuffisances rénales dont certaines sont fonctionnelles, néphrites, protéinuries.
Géfitinib	ITK anti-EGFR 1ère génération	24/06/2009	CBNPC	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, élévation ALAT faible à modérée, anorexies, asthénies.	Augmentations asymptomatiques de la créatininémie, protéinuries, cystites dont certaines sont hémorragiques, hématuries.
Afatinib	ITK anti-EGFR 2ème génération	25/09/2013	CBNPC	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, épistaxis, diminution de l'appétit.	Atteintes rénales/insuffisances rénales, cystites.
Osimertinib	ITK anti-EGFR 3ème génération	01/02/2016	CBNPC	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, diminutions du nombre de plaquettes, de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles.	Aucune mention.
Cetuximab	Ac Monoclonal anti-EGFR chimérique IgG1	29/06/2004	Cancer colorectal métastatique, carcinome épidermoïde de la tête et du cou	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, élévation des enzymes hépatiques, troubles du métabolismes, céphalées, conjonctivites, muscites.	Aucune mention.
Panitumumab	Ac Monoclonal anti-EGFR recombinant entièrement humain IgG2	03/12/2007	Cancer colorectal métastatique	Affections gastro-intestinales, affections de la peau et du tissu sous-cutané, asthénies, frissons, fièvres, réactions liées à la perfusion.	Insuffisances rénales aiguës dont certaines sont fonctionnelles.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des médicaments anti-EGFR étudiés

OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Durant les deux dernières décennies, plusieurs médicaments anti-EGFR ont obtenu des autorisations de mise sur le marché, notamment en Europe et aux Etats-Unis. Ces traitements ont été utilisés chez une population croissante de patients. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des effets indésirables ont été déclarés avec ces traitements.

Pour l'erlotinib, le géfitinib, l'afatinib et le panitumumab, une toxicité rénale est mentionnée dans le RCP européen (47,49,51,57). Mais le profil de sécurité rénale n'est pas toujours précis. Dans la littérature quelques cas de toxicité rénale ont été décrits avec des thérapies anti-EGFR, et notamment des atteintes glomérulaires (5,59,60). De plus, l'EGFR est retrouvé au niveau du rein (3,4) et des travaux ont confirmé l'expression de ce récepteur dans les cellules tubulaires et glomérulaires (3,5).

Ces éléments sont en faveur de l'hypothèse d'une possible association entre médicaments anti-EGFR et effets indésirables rénaux.

Ainsi, l'objectif du travail était de déterminer le profil de sécurité rénale des médicaments anti-EGFR autorisés sur le marché européen, et de décrire les caractéristiques des atteintes rénales retrouvées. Le sujet a été traité par une analyse de disproportionnalité, étude cas/non-cas réalisée à partir des données issues de VigiBase®, la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS.

ARTICLE

Renal safety profile of EGFR targeted therapies: a study from VigiBase® the WHO global database of individual case safety reports

Alexandre Crosnier ^{1,2}, Chadi Abbara ¹, Morgane Cellier ¹, Laurence Lagarce ¹, Marina Babin ¹, Delphine Bourneau-Martin ¹ and Marie Briet ^{1,2,3*}

¹ Department of Pharmacology-Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers, France

² Université d'Angers, 49035 Angers, France

³ Research Institute MitoVasc, UMR CNRS 6214 INSERM 1083, 49100 Angers, France

* Correspondence: marie.briet@chu-angers.fr

Simple Summary: Drugs targeting the Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) are used in pulmonary and digestive cancers and represent major medical progress. In addition to its localization in cancer cells, EGFR can also be found in the kidney. This observation raises the question of the renal toxicity of these drugs. This issue has been addressed in the present study conducted on safety data coming from the largest international pharmacovigilance database, VigiBase®. This study showed that the renal toxicity of these drugs is mainly represented by renal failure in the context of digestive toxicity. A new adverse effect called haemolytic and uremic syndrome or thrombotic microangiopathy has been found for Erlotinib, which is the first anti-EGFR drug to obtain market authorization. This signal has to be confirmed. No other renal toxicity has been found related to anti-EGFR drugs, in particular, neither glomerular nor tubular toxicity.

Abstract: Kidney EGFR expression together with reported cases of glomerular diseases in the context of anti-EGFR drug administration raise concerns about the renal safety profile of these drugs. This issue is addressed in a case/non-case study carried out on VigiBase®, the WHO global database of individual case safety reports (ICRS). Disproportionality analysis of renal adverse effects related to the selected anti-EGFR drugs - Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, cetuximab and panitumumab - was assessed using the Reporting Odds Ratio (ROR). Nine hundred and eighty-nine ICRSs were included. Acute kidney injury was the most frequently reported MedDRA® Preferred Term (PT). A significant disproportionality association was found for afatinib (ROR=2.70; 95% CI [2.22-3.29]) and erlotinib (ROR=1.73; 95% CI [1.46-2.04]) with acute kidney injury PT and for afatinib (ROR=2.41; 95% CI [1.78-3.27]), cetuximab (ROR=1.42; 95% CI [1.14-1.78]) and erlotinib (ROR=2.23; 95% CI [1.80-2.77]) with renal failure PT. The PT "diarrhoea" was frequently reported in the included cases. Erlotinib was related to a signal for haemolytic and uremic syndrome (ROR=4.01; 95% CI [1.80-8.94]) and thrombotic microangiopathy (ROR=4.94; 95% CI [2.80-8.72]). No significant disproportionality was seen for glomerular or tubule-interstitial diseases. This study showed that the anti-EGFR drugs renal toxicity is mainly related to renal failure in the context of digestive toxicity.

Keywords: anti-EGFR drugs, adverse drug effect, renal toxicity, pharmacovigilance

1. Introduction

Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) drugs were one of the first targeted therapies developed in the field of oncology [1] and include monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The monoclonal antibodies, cetuximab and panitumumab, are approved by European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of wild-type metastatic colorectal cancer, advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and head and neck cancer [2,3]. The main indication for anti-EGFR TKIs is NSCLC [4]. Erlotinib and gefitinib were the first generation of anti-EGFR drugs to be developed. The emergence of resistance to treatment despite a good initial response led to the development of new generations of anti-EGFR TKIs such as afatinib, a second generation anti-EGFR TKI, and osimertinib which targets the EGFR mutation T790M [5,6].

EGFR is a transmembrane cell receptor with tyrosine kinase activity. The binding of a ligand to the extracellular domain of EGFR induces its activation by homodimerization or heterodimerization with one of the other receptors of the ErbB family [7]. Phosphorylated tyrosine residues lead to the activation of several cell-signalling pathways such as RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR and JAK/STAT involved in cell survival, proliferation, metastasis and angiogenesis. The development of anti-EGFR drugs considerably improved the prognosis of the patients. The main adverse effects reported are digestive, hepatic and cutaneous toxicity.

Several clinical studies showed an EGFR expression in the kidney [8,9] - in tubular cells and to a lesser extent in the glomerular cells [9,10]. This observation suggests that anti EGFR drugs may be associated with direct renal toxicity. Renal failure is inconstantly mentioned in the summary of product characteristics of anti-EGFR drugs. In the literature, few cases of glomerular diseases have been reported in patients exposed to cetuximab, panitumumab, gefitinib and erlotinib [10–12]. Therefore, the main objective of this work was to evaluate the renal safety profile of drugs targeting EGFR with a case/non-case study conducted on a large pharmacovigilance database, VigiBase®, the World Health Organisation (WHO) global database of individual case safety reports (ICRS).

2. Materials and Methods

2.1. Data source

This case/non-case study was conducted using VigiBase®, the WHO global database of ICRS. VigiBase® is the largest pharmacovigilance database in the world, with more than 20 million reports of suspected adverse effects of drugs, and is managed by the Uppsala Monitoring Centre (UMC), an independent centre for drug safety and scientific research [13]. More than 130 countries have joined this programme since 1968 [14]. ADR cases are reported by healthcare professionals, pharmaceutical companies and patients. Data recorded include, among others, patients' age, sex and medical history, time to onset, drugs taken by the patient, adverse effects. Adverse effects are recorded in VigiBase® using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) classification which was established by The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [15]. This medical dictionary includes standardised medical terminology to facilitate the sharing of information for medical products [16]. The terms are ranked from the most general to the most specific according to the following tree structure: System Organ Class (SOC), High Level Group Term (HLGT), High Level Term (HLT), Preferred Term (PT) and Lowest Level Term (LLT).

2.2. Study design

This was a retrospective study based on the data collected in VigiBase®. The studied drugs were: cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, afatinib and osimertinib as suspected or interacting. The analysis was performed for each drug from the date of marketing authorization to 1 December 2020.

For renal ADR, the following HLT from MedDRA® classification were selected, glomerulonephritis and nephrotic syndrome, nephritis NEC, nephropathies and tubular disorders NEC, renal disorders NEC, renal failure and impairment, renal hypertension and related conditions, renal vascular and ischaemic conditions. All the PTs included in the selected HLT were the renal effects of interest in this study.

The exclusion criteria were cases reported by non-health professionals, duplicate cases and cases with age or sex unknown. Duplicate cases were identified by the VigiMatch® tool and eliminated [17].

For all the cases the following data were collected and studied: reported date, country of occurrence, seriousness, notifier, patient age, patient sex, effect onset date, reported drugs of interest, drugs status (suspected or interacting), drugs start date, drugs indication, renal adverse effects of interest and co-reported adverse effects.

2.3. Statistical Analysis

A disproportionality analysis was performed using the Reporting Odds Ratio (ROR). The minimum threshold considered for a renal adverse effect to be studied was 5 according to the EMA guidelines [18]. The value of the ROR was obtained according to the formula $ROR = (a/b)/(c/d)$, which give ad/bc and the 95% confidence intervals (CI) were calculated with:

$$95\% \text{ CI} = e^{\log(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}.$$

In these equations, "a" was the number of one ADR renal PT of interest with one drug of interest suspected or interacting, "b" was the number of all other ADR PTs with one drug of interest suspected or interacting, "c" was the number of one ADR renal PT of interest with drugs other than the drug of interest, "d" was the number of all other ADR PTs with other drugs than the drug of interest [19].

The time to onset (TTO) was calculated in days from the date of initiation of treatment and the date of onset of the effect (TTO = effect onset date – drug start date). The graphical representation of cumulative distribution function of drugs by TTO was performed by Monolix®. Forest plots of disproportionality were obtained using R-software (R version 3.4.2, R Foundation for statistical, Vienna, Austria).

3. Results

3.1. Description of the studied cases

The study population consisted of 989 patient cases with a median age of 68 years (Table 1). The reported cases involved mainly men (59%). Almost all of the cases were considered serious. When the evolution was reported (n=632), it was unfavourable in one third of the cases with death and persistent renal injury.

Table 1. Main characteristics of the 989 studied cases. PT: Preferred Term

Parameters	n	%
Patient's		
Age, years, median (Q1-Q3)	68 (60-74)	
Sex, Female/Male	402/587	40.6/59.4
Seriousness		
Serious	950	96.1
Not serious	31	3.1
Unknown	8	0.8
Outcome		
Death	82	8.3
Not recovered/not resolved	116	11.7
Recovered/resolved with sequelae	15	1.5
Recovered/resolved	419	42.4
Unknown	357	36.1
Top 5 reporting countries		
United States of America	326	33.0
Japan	181	18.3
Germany	139	14.1
France	81	8.2
Belgium	35	3.5
Tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies of interest	999	
Erlotinib	303	30.3
Gefitinib	75	7.5
Afatinib	199	19.9
Osimertinib	31	3.1
Cetuximab	290	29.0
Panitumumab	101	10.1
Top 10 reporting MedDRA PT events of interest	1079	
Acute kidney injury	458	42.4
Renal failure	252	23.4
Renal impairment	117	10.8
Renal disorder	41	3.8
Chronic kidney disease	20	1.9
Prerenal failure	15	1.4
Fluid retention	15	1.4
Thrombotic microangiopathy	15	1.4
Nephrotic syndrome	14	1.3
Renal tubular necrosis	12	1.1

Among the studied drugs, erlotinib, afatinib and cetuximab were the most frequently reported suspected drugs, in 30%, 20%, and 29% of the cases, respectively, whereas gefitinib and osimertinib were reported drugs in less than 10% of the cases (Table 1). The reporting years for each of the studied drugs are presented in Table 2. The main reported indications were NSCLC and colorectal cancer. Acute kidney injury, renal failure and renal impairment were the three most frequently reported ADR renal PTs, representing respectively 42%, 23% and 11% of the renal effects of interest (Table 1). These effects were found among the top 3 ADRs for each of the drugs studied (Table 2). Fifteen thrombotic microangiopathy cases have been reported, among them, 12 cases were related to erlotinib (Table 2). Nephrotic syndrome was reported in 14 cases (Table 1).

Table 2. Main indications and adverse drug effects reported for the 6 studied drugs targeting EGFR. PT: Preferred Term

Characteristics of the drugs	Erlotinib n=303	Gefitinib n=75	Afatinib n=199	Osimertinib n=31	Cetuximab n=290	Panitumumab n=101
Reporting year						
Before 2010	61 (20.1)	24 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	86 (29.7)	4 (4.0)
2010	32 (10.6)	2 (2.7)	3 (1.5)	0 (0.0)	20 (6.9)	8 (7.9)
2011	35 (11.6)	7 (9.3)	3 (1.5)	0 (0.0)	22 (7.6)	9 (8.9)
2012	23 (7.6)	2 (2.7)	8 (4.0)	0 (0.0)	7 (2.4)	1 (1.0)
2013	27 (8.9)	5 (6.7)	18 (9.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	8 (7.9)
2014	41 (13.5)	10 (13.3)	11 (5.5)	0 (0.0)	41 (14.1)	8 (7.9)
2015	17 (5.6)	4 (5.3)	46 (23.1)	0 (0.0)	25 (8.6)	9 (8.9)
2016	20 (6.6)	6 (8.0)	37 (18.6)	1 (3.2)	13 (4.5)	16 (15.8)
2017	23 (7.6)	5 (6.7)	18 (9.0)	6 (19.4)	23 (7.9)	13 (12.9)
2018	12 (4.0)	3 (4.0)	31 (15.6)	15 (48.4)	15 (5.2)	14 (13.9)
2019	6 (2.0)	5 (6.7)	13 (6.5)	6 (19.4)	20 (6.9)	5 (5.0)
2020	6 (2.0)	2 (2.7)	11 (5.5)	3 (9.7)	6 (2.1)	6 (5.9)
Top 3 reported indications (MedDRA PT), n (%)	Non-small cell lung cancer 78 (25.7)	Lung adenocarcinoma 12 (16.0)	Non-small cell lung cancer 55 (27.6)	Non-small cell lung cancer 18 (58.1)	Non-small cell lung cancer 23 (7.9)	Colon cancer 17 (16.8)
	Lung neoplasm malignant 20 (6.6)	Non-small cell lung cancer 11 (14.7)	Lung adenocarcinoma 35 (17.6)	Lung cancer 3 (9.7)	Metastatic colorectal cancer 22 (7.6)	Metastatic colorectal cancer 15 (14.9)
	Lung adenocarcinoma 17 (5.6)	Lung neoplasm malignant 4 (5.3)	Malignant neoplasm of bronchus and lung 18 (9.0)	Non-small cell lung cancer metastatic 2 (6.5)	Colorectal cancer 17 (5.9)	Colorectal cancer 10 (9.9)
Unknown indication, n (%)	32 (10.6)	14 (18.7)	20 (10.1)	3 (9.7)	27 (9.3)	5 (5.0)
Top 5 reported adverse drug reactions (MedDRA PT), n (%)	Acute kidney injury 139 (45.9)	Acute kidney injury 30 (40.0)	Acute kidney injury 101 (50.8)	Renal impairment 13 (41.9)	Acute kidney injury 133 (45.9)	Acute kidney injury 47 (46.5)
	Renal failure 83 (27.4)	Renal failure 16 (21.3)	Renal failure 42 (21.1)	Renal failure 8 (25.8)	Renal failure 79 (27.2)	Renal failure 24 (23.8)
	Renal impairment 26 (8.6)	Renal impairment 9 (12.0)	Renal impairment 26 (13.1)	Acute kidney injury 8 (25.8)	Renal impairment 32 (11.0)	Renal impairment 11 (10.9)
	Renal disorder 15 (5.0)	Renal disorder 3 (4.0)	Renal disorder 11 (5.5)	Renal disorder 2 (6.5)	Renal disorder 8 (2.8)	Nephrotic syndrome 4 (4.0)
	Thrombotic microangiopathy 12 (4.0)	Nephrotic syndrome 3 (4.0)	Prerenal failure 10 (5.0)	Nephrotic syndrome 1 (3.2)	Renal tubular disorder 4 (1.4)	Nephropathy 3 (3.0)

3.2. Disproportionality analysis and time to onset (TTO)

Disproportionality analyses were performed for adverse effects reported more than 5 times for one drug.

With regard to acute kidney injury, a significantly increased ROR was found for afatinib (ROR=2.70; 95% CI [2.22-3.29]) and erlotinib (ROR=1.73; 95% CI [1.46-2.04]) (Table S1, Figure 1). The median TTO was 24.5 days (Q1=14; Q3=57.5) for afatinib with available data for 72 cases and 34 days (Q1=19; Q3=75.5) for erlotinib with available data for 47 cases (Figure 2).

In terms of renal failure, a significant disproportionality signal was found for afatinib (ROR=2.41; 95% CI [1.78-3.27]), cetuximab (ROR=1.42; 95% CI [1.14-1.78]) and erlotinib (ROR=2.23; 95% CI [1.80-2.77]) (Table S1, Figure 1). The median TTO was 15 days (Q1=11; Q3=39) for afatinib with available data for 18 cases, 23 days (Q1=8; Q3=35) for cetuximab with available data for 53 cases and 41 days (Q1=21; Q3=79) for erlotinib with available data for 25 cases (Figure 2).

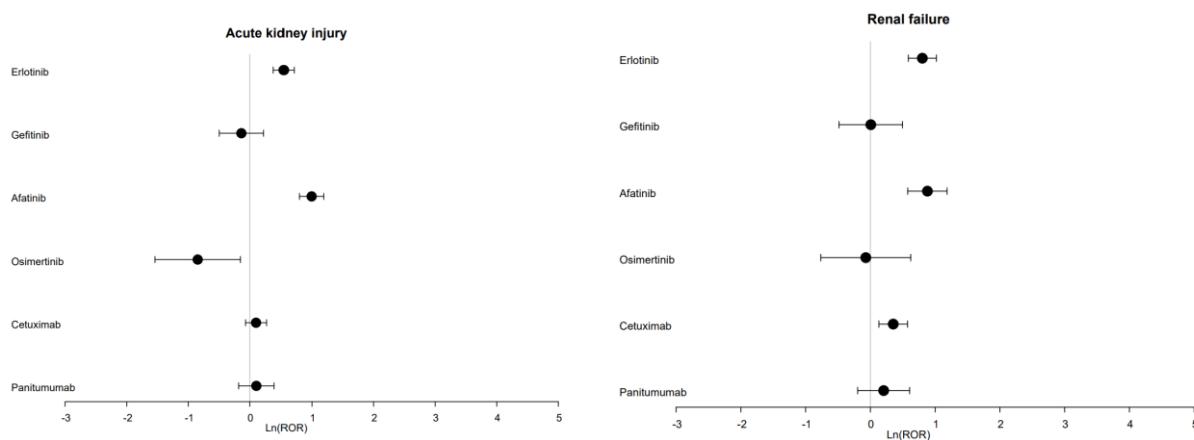


Figure 1. Forest plot of disproportionality (Reporting Odds Ratio) of drugs targeting EGFR and renal adverse effects.

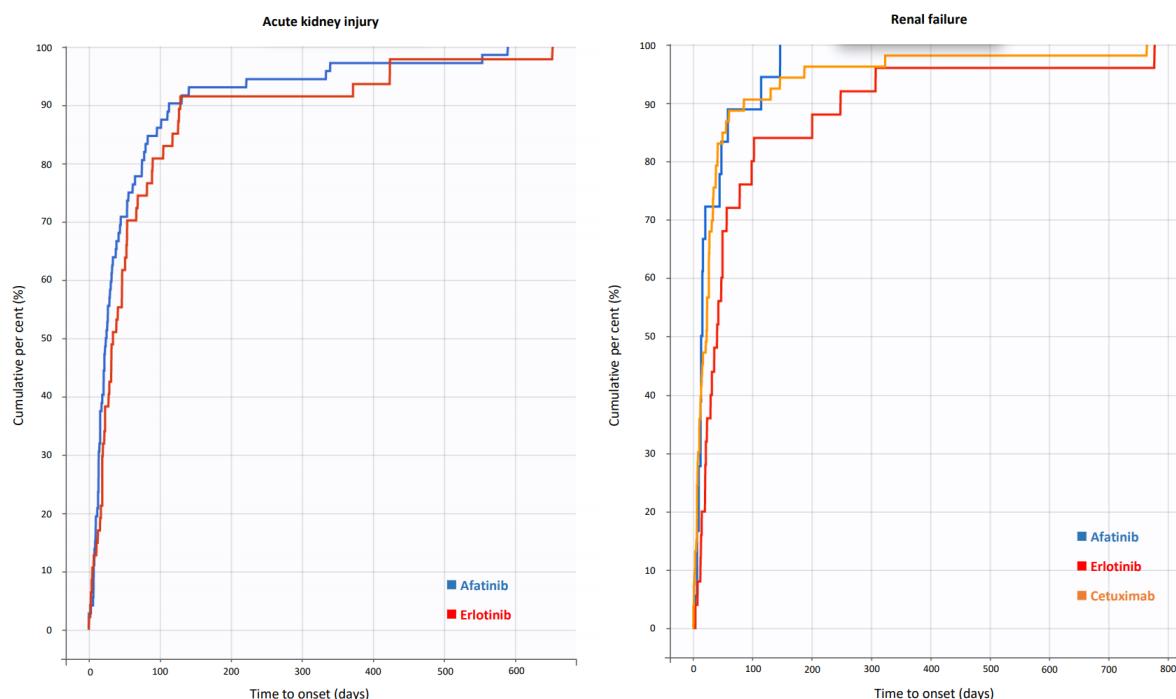


Figure 2. Cumulative distribution function of drugs studied with significant ROR by time to onset of renal effect.

Diarrhoea was frequently noted in association with acute kidney injury PT for afatinib and erlotinib and with renal failure for afatinib, cetuximab and erlotinib (Table 3).

A disproportionality signal was seen for afatinib, osimertinib and renal impairment ($\text{ROR}=1.71$; 95% CI [1.16-2.52], $\text{ROR}=1.74$; 95% CI [1.01-3.01] respectively).

Erlotinib was related with a signal of disproportionate reporting for haemolytic uraemic syndrome ($\text{ROR}=4.01$; 95% CI [1.80-8.94]) and thrombotic microangiopathy ($\text{ROR}=4.94$; 95% CI [2.80-8.72]) (Table S1).

Gefitinib and panitumumab were the only drugs with no significant ROR for the renal effects of interest (Table S1).

Table 3. Associated adverse drug reactions reported in acute kidney injury and renal failure cases. ADR: Adverse Drug Reaction; AKI: Acute Kidney Injury; RF: Renal Failure.

		Acute kidney injury	Renal failure		
	Number of acute kidney injury cases	Top 5 associated ADRs, n (% of AKI cases)	Number of renal failure cases	Top 5 associated ADRs, n (% of RF cases)	
Erlotinib	139	Diarrhoea, 50 (36.0)	83	Diarrhoea, 25 (30.1)	
		Dehydration, 33 (23.7)		Dehydration, 13 (15.7)	
		Vomiting, 23 (16.5)		Rash, 9 (10.8)	
		Nausea, 19 (13.7)		Vomiting, 9 (10.8)	
		Anaemia, 16 (11.5)		Dyspnoea, 9 (10.8)	
Afatinib	101	Diarrhoea, 56 (55.4)	42	Diarrhoea, 35 (83.3)	
		Dehydration, 20 (19.8)		Dehydration, 19 (45.2)	
		Vomiting, 19 (18.8)		Vomiting, 8 (19.0)	
		Decreased appetite, 13 (12.9)		Rash, 7 (16.7)	
		Nausea, 10 (9.9)		Nausea, 5 (11.9)	
Cetuximab	-	-		Diarrhoea, 20 (25.3)	
		-		Dehydration, 13 (16.5)	
		-		Sepsis, 9 (11.4)	
		-		Fatigue, 8 (10.1)	
		-		Blood creatinine increased, 7 (8.9)	

4. Discussion

With the exception of gefitinib and panitumumab, a significant disproportionality signal was found for all the studied drug targeted EGFR with at least one of the following: acute kidney injury, renal failure or renal impairment. No disproportionality signal was seen with MedDRA® terms related to specific kidney injury such as glomerulonephritis, nephrotic syndrome or interstitial diseases. A new safety signal emerged for erlotinib related to haemolytic uraemic syndrome and thrombotic microangiopathy.

Regarding acute kidney injury or renal failure signal, the ADR PTs most commonly reported in these cases was diarrhoea. This observation, together with the absence of a significant disproportionality signal for renal diseases such as glomerulopathy or tubule-interstitial diseases suggest that the most common mechanism of renal failure or acute kidney injury related to anti-EGFR therapies is functional, secondary to dehydration which can be due to a digestive toxicity of these drugs. When available, the time to onset is compatible with this hypothesis. Regarding the mechanism involved, EGFR is expressed in the gastrointestinal tract, mainly found on the basolateral membranes of intestinal epithelial cells [8,9]. EGFR is involved in the regulation of maintaining mucosal integrity and in the regulation of ionic transport by negative control of intestinal epithelial chloride secretion. The downregulation of chloride secretion is responsible for the passive movement of water through the gastrointestinal lumen. One of the hypotheses put forward for anti-EGFR TKIs is that these drugs would be responsible for blocking the negative regulation of chloride secretion, which could explain the occurrence of diarrhoea [20–22]. The mechanism responsible for diarrhoea is not clearly identified and other hypotheses are also developed such as direct mucosal damage [20]. Among the three generations of anti-EGFR TKIs the second generation are associated with the highest incidence of diarrhoea [21].

Notably, a disproportionality signal has been shown for erlotinib and haemolytic uraemic syndrome/thrombotic microangiopathy. Erlotinib has a very low vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) selectivity which could not explain the occurrence of vascular injury [23]. However,

immunohistological studies have shown an expression of EGFR in peritubular vessel and glomeruli [24]. One of the hypotheses put forward with regard to vascular damage could be related to the inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway by erlotinib that could decrease the expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF). Indeed, the mTOR protein has a proangiogenic role since it regulates the translation of the hypoxia inducible factor (HIF) which is involved in the stimulation of the expression of VEGF [25]. Another hypothesis could be that erlotinib decreases VEGF expression through the inhibition of the JAK/STAT signalling pathway [26]. Therefore, indirectly, anti-EGFR drugs may have also an anti-VEGF effect which could be responsible of thrombotic microangiopathy [11,27,28]. This effect is not reported in the SmPC of the drug and need to be confirmed by further studies.

Despite experimental studies showing the presence of EGFR in epithelial cells of the distal tubule, collecting tubule and glomeruli [10,24,29,30], only few cases of glomerular or tubulo-interstitial diseases have been reported in VigiBase® and did not reach the threshold of 5 cases for disproportionality analyses. Since some anti-EGFR drugs recently obtained market authorization, further pharmaco-epidemiological studies are needed to evaluate this adverse effect with a longer follow-up.

Limitations were present in this study. Disproportionality analysis does not make it possible to determine a level of risk but it is limited to the emission of signals. In addition, the information comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The under-reporting of adverse drug reaction, classically described in pharmacovigilance, is a bias that could affect the results of disproportionality studies. The under-reporting of adverse drug effects varies according to the type of drug and the type of ADR [31]. In addition, the data of VigiBase® were sometimes incomplete, which could constitute an information bias. For example, the TTO could not be calculated for all the cases because the date of treatment initiation or the precise date of adverse drug effects were missing.

It is possible that the patients exposed to the drug of interest may be more (or less) at risk for effects of interest than those exposed to other drugs. In this situation, a selection bias cannot be ruled out because the group of non-cases was “all other drugs” and not the others drugs of the same pharmacological or therapeutic class than drugs of interest [19].

5. Conclusions

The study confirmed that renal failure is an adverse effect of afatinib, erlotinib and osimertinib mostly in the context of diarrhoea. A signal of renal failure not mentioned in the EMA SmPC for cetuximab was identified. Finally, a signal of haemolytic uraemic syndrome/thrombotic microangiopathy emerged with erlotinib and needs to be confirmed.

Author Contributions: Conceptualization, A.C., M.B.; methodology, A.C., M.B., D.B.M.; software, C.A.; validation, A.C., M.B.; formal analysis, A.C., M.B.; investigation, A.C., M.B., D.B.M.; resources, A.C., M.B., D.B.M., C.A., M.C., L.L., M.Ba.; data curation, A.C., M.B.; writing—original draft preparation, A.C., M.B.; writing—review and editing, A.C., M.B., D.B.M., C.A., M.C., L.L., M.Ba.; visualization, X.X.; supervision, A.C., M.B.; project administration, M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable since this study was performed using an anonymous pharmacovigilance database.

Informed Consent Statement: Not applicable since this study was performed using an anonymous pharmacovigilance database.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The request should be accompanied by a research protocol. The data are not publicly available due to European ethical and legal restrictions.

Acknowledgments: The authors thank the professionals at UMC for providing the data and for authorizing the analysis for this study. The information presented in this article does not represent the opinion of the UMC or the WHO.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Scaltriti, M.; Baselga, J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research* **2006**, *12*, 5268–5272, doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1554.
2. FDA-Approved Drugs Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (accessed on 24 May 2021).
3. Medicines Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (accessed on 24 May 2021).
4. Guardiola, S.; Varese, M.; Sánchez-Navarro, M.; Giralt, E. A Third Shot at EGFR: New Opportunities in Cancer Therapy. *Trends in Pharmacological Sciences* **2019**, *40*, 941–955, doi:10.1016/j.tips.2019.10.004.
5. Karachaliou, N.; Fernandez-Bruno, M.; Paulina Bracht, J.W.; Rosell, R. EGFR First- and Second-Generation TKIs—There Is Still Place for Them in EGFR -Mutant NSCLC Patients. *Translational Cancer Research* **2018**, *1*, S23–S47, doi:10.21037/24920.
6. Tan, C.-S.; Kumarakulasinghe, N.B.; Huang, Y.-Q.; Ang, Y.L.E.; Choo, J.R.-E.; Goh, B.-C.; Soo, R.A. Third Generation EGFR TKIs: Current Data and Future Directions. *Mol Cancer* **2018**, *17*, 29, doi:10.1186/s12943-018-0778-0.
7. Wieduwilt, M.J.; Moasser, M.M. The Epidermal Growth Factor Receptor Family: Biology Driving Targeted Therapeutics. *Cell Mol Life Sci* **2008**, *65*, 1566–1584, doi:10.1007/s00018-008-7440-8.
8. EGFR Epidermal Growth Factor Receptor [Homo Sapiens (Human)] Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956?report=expression&bioproject=PRJEB4337> (accessed on 24 April 2021).
9. The Human Protein Atlas Available online: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000146648-EGFR/tissue> (accessed on 24 April 2021).
10. Izzedine, H. Toxicités rénales des thérapies ciblées en oncologie. *Néphrologie & Thérapeutique* **2020**, *16*, 1–8, doi:10.1016/j.nephro.2019.06.003.
11. Cosmai, L.; Gallieni, M.; Liguigli, W.; Porta, C. Renal Toxicity of Anticancer Agents Targeting Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptors (VEGFRs). *J Nephrol* **2017**, *30*, 171–180, doi:10.1007/s40620-016-0311-8.
12. Jhaveri, K.D.; Wanchoo, R.; Sakhya, V.; Ross, D.W.; Fishbane, S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney International Reports* **2017**, *2*, 108–123, doi:10.1016/j.ekir.2016.09.055.
13. What Is VigiBase? Available online: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> (accessed on 28 April 2021).
14. Open Access to the WHO Global Pharmacovigilance Data Base Available online: https://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_qa/en/ (accessed on 28 April 2021).
15. Lindquist, M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug information journal : DIJ / Drug Information Association* **2008**, *42*, 409–419, doi:10.1177/009286150804200501.
16. Welcome to the ICH MedDRA Website Available online: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome> (accessed on 28 April 2021).
17. VigiMethods Available online: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/vigimethods/> (accessed on 5 May 2021).
18. European Medicines Agency. Screening for Adverse Reactions in EudraVigilance. 2016.

19. Faillie, J.-L. Les études cas-non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies* **2018**, *73*, 247–255, doi:10.1016/j.therap.2017.08.006.
20. Van Sebille, Y.Z.A.; Gibson, R.J.; Wardill, H.R.; Bowen, J.M. ErbB Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Induced Diarrhoea: Chloride Secretion as a Mechanistic Hypothesis. *Cancer Treatment Reviews* **2015**, *41*, 646–652, doi:10.1016/j.ctrv.2015.05.011.
21. Rugo, H.S.; Di Palma, J.A.; Tripathy, D.; Bryce, R.; Moran, S.; Olek, E.; Bosserman, L. The Characterization, Management, and Future Considerations for ErbB-Family TKI-Associated Diarrhea. *Breast Cancer Res Treat* **2019**, *175*, 5–15, doi:10.1007/s10549-018-05102-x.
22. Kim, Y.; Quach, A.; Das, S.; Barrett, K.E. Potentiation of Calcium-activated Chloride Secretion and Barrier Dysfunction May Underlie EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-induced Diarrhea. *Physiol Rep* **2020**, *8*, doi:10.14814/phy2.14490.
23. Davis, M.I.; Hunt, J.P.; Herrgard, S.; Ciceri, P.; Wodicka, L.M.; Pallares, G.; Hocker, M.; Treiber, D.K.; Zarrinkar, P.P. Comprehensive Analysis of Kinase Inhibitor Selectivity. *Nat Biotechnol* **2011**, *29*, 1046–1051, doi:10.1038/nbt.1990.
24. Sis, B.; Sarioglu, S.; Celik, A.; Zeybel, M.; Soylu, A.; Bora, S. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Human Renal Allograft Biopsies: An Immunohistochemical Study. *Transpl Immunol* **2004**, *13*, 229–232, doi:10.1016/j.trim.2004.05.001.
25. Brotelle, T.; Bay, J.-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bulletin du Cancer* **2016**, *103*, 18–29, doi:10.1016/j.bulcan.2015.09.011.
26. Niu, G.; Wright, K.L.; Huang, M.; Song, L.; Haura, E.; Turkson, J.; Zhang, S.; Wang, T.; Sinibaldi, D.; Coppola, D.; et al. Constitutive Stat3 Activity Up-Regulates VEGF Expression and Tumor Angiogenesis. *Oncogene* **2002**, *21*, 2000–2008, doi:10.1038/sj.onc.1205260.
27. Hayman, S.R.; Leung, N.; Grande, J.P.; Garovic, V.D. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity. *Curr Oncol Rep* **2012**, *14*, 285–294, doi:10.1007/s11912-012-0242-z.
28. van den Meiracker, A.H.; Danser, A.H.J. Mechanisms of Hypertension and Renal Injury During Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Inhibition. *Hypertension* **2016**, *68*, 17–23, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07618.
29. Flamant, M.; Bollée, G.; Hénique, C.; Tharaux, P.-L. Epidermal Growth Factor: A New Therapeutic Target in Glomerular Disease. *Nephrol Dial Transplant* **2012**, *27*, 1297–1304, doi:10.1093/ndt/gfs030.
30. Rayego-Mateos, S.; Rodrigues-Diez, R.; Morgado-Pascual, J.L.; Valentijn, F.; Valdivielso, J.M.; Goldschmeding, R.; Ruiz-Ortega, M. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Its Ligands in Kidney Inflammation and Damage. *Mediators of Inflammation* **2018**, *2018*, 1–22, doi:10.1155/2018/8739473.
31. Alatawi, Y.M.; Hansen, R.A. Empirical Estimation of Under-Reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opinion on Drug Safety* **2017**, *16*, 761–767, doi:10.1080/14740338.2017.1323867.

Supplementary Materials:

Table S1. Reporting Odds Ratio from standard disproportionality analysis with threshold (N≥5).

ROR: Reporting Odds Ratio, ROR025: Lower bound of 95 % confidence interval, ROR975: Upper bound of 95 % confidence interval, PT: Preferred Term.

EFFECTS (MedDRA® PT)	DRUGS				Erlotinib				Gefitinib				Afatinib				Osimertinib				Cetuximab				Panitumumab			
	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975	n	ROR	ROR025	ROR975
Acute kidney injury	139	1,73	1,46	2,04	30	0,87	0,61	1,25	101	2,70	2,22	3,29	8	0,43	0,21	0,86	133	1,11	0,93	1,31	47	1,11	0,83	1,48				
Prerenal failure									10	45,24	24,14	84,80																
Chronic kidney disease	9	1,19	0,62	2,28					7	1,97	0,94	4,15																
Haemolytic uraemic syndrome	6	4,01	1,80	8,94																								
Thrombotic microangiopathy	12	4,94	2,80	8,72																								
Renal tubular necrosis	6	1,56	0,70	3,48																								
Fluid retention	9	0,72	0,38	1,39																								
Hepatorenal syndrome	5	5,80	2,41	13,97																								
Nephropathy toxic	5	1,04	0,43	2,50																								
Renal disorder	15	1,89	1,14	3,13					11	2,96	1,64	5,35									8	0,68	0,34	1,35				
Renal failure	83	2,23	1,80	2,77	16	1,01	0,62	1,65	42	2,41	1,78	3,27	8	0,93	0,47	1,87	79	1,42	1,14	1,78	24	1,23	0,82	1,83				
Renal impairment	26	0,80	0,54	1,17	9	0,65	0,34	1,25	26	1,71	1,16	2,52	13	1,74	1,01	3,01	32	0,66	0,47	0,93	11	0,65	0,36	1,17				

DISCUSSION

À l'exception du géfitinib et du panitumumab, des signaux de disproportionnalité significatifs ont été retrouvés pour tous les médicaments étudiés ciblant l'EGFR avec au moins l'un des « Preferred Term » suivants : « acute kidney injury », « renal failure » et/ou « renal impairment ». De nouveaux signaux ont été mis en évidence pour l'erlotinib, ils sont liés au syndrome hémolytique et urémique ainsi qu'à la microangiopathie thrombotique.

Ce travail a répertorié quelques cas d'atteintes tubulaires et glomérulaires déclarés avec les médicaments anti-EGFR. Mais, l'étude n'a révélé aucun signal significatif pour ces atteintes spécifiques. Pourtant, dans la littérature, des études immunohistochimiques ont montré la présence d'EGFR dans les cellules épithéliales du tubule distal, du tubule collecteur et des glomérules (5,61-63). De plus, des lésions rénales attribuées aux médicaments anti-EGFR dont des glomérulopathies et des tubulopathies sont décrites par certains auteurs (5,60). Le seuil fixé à 5 cas pour effectuer l'analyse n'a pas été atteint pour la majorité de ces effets dans cette étude. Pour certains des médicaments anti-EGFR encore récents, comme par exemple l'osimertinib, il pourrait être intéressant de réévaluer d'ici quelques années ces effets indésirables par une nouvelle étude de disproportionnalité.

En ce qui concerne les signaux objectivés pour « acute kidney injury » avec l'erlotinib et l'afatinib, ainsi qu'avec « renal failure » pour l'erlotinib, l'afatinib et le cetuximab, nous avons recherché les effets indésirables les plus fréquemment associés. Ces derniers étaient les diarrhées et les déshydratations. Ces données couplées à l'absence de signaux de disproportionnalité pour des lésions rénales spécifiques telles que la glomérulonéphrite, le syndrome néphrotique ou les maladies interstitielles, suggèrent que l'atteinte rénale principale est fonctionnelle, secondaire à la déshydratation induite par la toxicité digestive des anti-EGFR. Des diarrhées sont notifiées dans les RCPs de l'erlotinib, de l'afatinib et du cetuximab (47,51,54). L'EGFR est exprimé dans le tractus gastro-intestinal, principalement sur les membranes basolatérales des cellules épithéliales intestinales (3,4). Le récepteur est impliqué dans la régulation du maintien de l'intégrité de la muqueuse et dans la régulation du transport ionique par un contrôle négatif de la sécrétion de chlorure au niveau de l'épithélium intestinal. Cette régulation négative de la sécrétion de chlorure est responsable du mouvement passif de l'eau à travers la lumière gastro-intestinale. L'une des hypothèses avancées qui expliquerait la survenue des diarrhées pour les ITKs anti-EGFR est qu'ils seraient responsables du blocage de la régulation négative de la sécrétion de chlorure (64-66). Le mécanisme impliqué dans les diarrhées n'est pas clairement identifié et d'autres suppositions sont également avancées comme une atteinte directe de la muqueuse intestinale (64).

Les délais de survenue médians mis en évidence dans cette étude pour l'afatinib, le cetuximab et l'erlotinib sont compatibles avec l'hypothèse d'une insuffisance rénale fonctionnelle liée à une toxicité digestive. Le RCP de l'afatinib précise que les diarrhées sous traitement débutent généralement au cours des 2 premières semaines et que les diarrhées de grade 3 surviennent principalement dans les 6 premières semaines de traitement (51).

Le RCP européen du cetuximab ne mentionne pas les insuffisances rénales parmi les effets indésirables du médicament, contrairement aux RCPs de l'erlotinib et de l'afatinib (47,51,54). Une toxicité digestive est

cependant retrouvée avec des diarrhées répertoriées parmi les effets indésirables très fréquents (54). De plus, la base de données américaine MICROMEDEX® rapporte chez les patients traités par cetuximab, dans le cadre du traitement du cancer colorectal, des insuffisances rénales (1% des cas) (67). Une insuffisance rénale fonctionnelle consécutive à une diarrhée sévère est possible avec ce traitement.

Des signaux de disproportionnalité ont été révélés par cette étude pour l'erlotinib avec les « Preferred Term » suivants : « haemolytic uraemic syndrome » et « thrombotic microangiopathy ». D'un point de vue de l'expression d'EGFR, des études immunohistologiques ont montré l'expression de ce récepteur dans les vaisseaux péritubulaires et les glomérules (62). La description des voies de signalisation de l'EGFR qui a été réalisée durant ce travail a permis d'orienter les recherches pour identifier un potentiel mécanisme responsable. L'une des hypothèses avancées concernant les lésions vasculaires est liée à l'inhibition par l'erlotinib de la voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR. La protéine mTOR a un rôle proangiogénique car elle régule la traduction du facteur inducible par l'hypoxie (HIF) qui est impliqué dans la stimulation de l'expression de VEGF (33). En ce qui concerne STAT3, l'un des éléments constitutifs de la voie de signalisation JAK/STAT, son activité induit une augmentation de l'expression de VEGF (38). En cas d'inhibition de l'EGFR, une diminution de l'activité de STAT3 peut être attendue et donc une diminution de l'expression de VEGF. Cependant, d'autres mécanismes peuvent prendre le relais comme Src et JAK qui peuvent coopérer pour médier STAT3 sans l'intervention de l'EGFR (36). Par conséquent, indirectement, les médicaments anti-EGFR peuvent également avoir un effet anti-VEGF qui pourrait être responsable de microangiopathies thrombotiques (59,68,69). Dans la littérature, une faible sélectivité vis-à-vis de vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) est mentionnée pour l'erlotinib mais ne permet pas d'envisager un impact clinique significatif (70).

Cette étude présente plusieurs limites. Certaines sont inhérentes aux analyses de disproportionnalité. Ce type d'étude ne permet pas de déterminer un niveau de risque mais se limite à l'émission de signaux. De plus, les informations proviennent de diverses sources et la probabilité que l'effet indésirable suspecté soit lié au médicament n'est pas la même dans tous les cas.

La sous déclaration des effets indésirables est un élément connu pour être un biais dans les résultats des études utilisant les données de pharmacovigilance. Elle est variable selon le type de médicaments et d'effets indésirables (71). Un autre biais lié aux cas de VigiBase® est la complétude des données qui n'est pas toujours satisfaisante. Dans le cadre de ce travail, les délais de survenus des effets indésirables n'ont pas pu être calculés de façon systématique car la date de début de traitement et/ou, la date précise de début de l'effet indésirable étaient parfois manquantes.

L'analyse des effets indésirables déclarés à partir de la classification MedDRA® a permis une analyse structurée sur les « Preferred Term ». Ils ont apporté un niveau de détail intéressant mais ils ne permettent pas d'avoir systématiquement une caractérisation très précise des atteintes rénales.

Des biais de sélection et de confusion peuvent intervenir lors des études de disproportionnalité. Dans le cas de cette étude un biais d'indication ne peut être exclu. Il est possible que les patients exposés aux anti-EGFR soient plus ou moins à risque de présenter les effets indésirables d'intérêts que ceux exposés à d'autres

traitements (17). Dans cette situation, un biais de sélection ne peut être exclu car le groupe de non-cas incluait « tous les autres médicaments » et non les autres médicaments de la même classe pharmacologique ou thérapeutique que les médicaments d'intérêt. L'avantage de choisir comme groupe de référence les autres médicaments d'une même classe thérapeutique est d'éviter de mettre en évidence un signal qui peut être expliqué par l'indication. Pour cette étude il aurait pu être pertinent de choisir comme groupe de référence tous les médicaments anticancéreux.

Enfin, un seuil de 5 cas a été retenu pour cette analyse de disproportionnalité. Les recommandations de l'EMA ont donc été respectées pour tous les médicaments étudiés sauf pour l'osimertinib. En effet, pour ce médicament dont l'AMM est récente, un seuil de 3 est préconisé. Le document de l'EMA précise qu'un seuil à 5 par rapport à 3 permet de diminuer de 25% les faux positifs mais qu'en revanche il y a une diminution de 12% de la détection de signaux précoces pour des effets indésirables médicamenteux (72). Par soucis d'uniformité un même seuil a été choisi pour tous les médicaments de l'étude. Le risque pour l'osimertinib est d'avoir omis des signaux précoces.

CONCLUSION

Ce travail a réaffirmé l'importance de la pharmacovigilance et de la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux. L'exploitation des bases de données de pharmacovigilance permet par des analyses de disproportionnalité, la détection de signaux, comme dans l'étude réalisée qui a permis de préciser le profil de sécurité rénale des médicaments anti-EGFR. La toxicité rénale des médicaments anti-EGFR retrouvée est principalement liée à une insuffisance rénale fonctionnelle dans un contexte de toxicité digestive. Seuls le géfitinib et le panitumumab ne présentaient pas de signaux significatifs. Un signal d'insuffisance rénale, non mentionné dans le RCP, a été retrouvé avec le cetuximab. Avec l'erlotinib, des signaux ont émergé pour des syndromes hémolytiques et urémiques ainsi que pour des microangiopathies thrombotiques, qu'il faudra confirmer. Enfin, les cas de glomérulopathies et de tubulopathies sous osimertinib n'ont pas atteint le seuil des 5 cas. Compte tenu de la mise sur le marché récente de ce médicament une réévaluation pourrait être envisagée plus tard. L'article a été soumis au journal médical d'oncologie « Cancers ».

Bibliographie

1. Scaltriti M, Baselga J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2006;12(18):5268-72.
2. European Medicines Agency. Medicines [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. The human protein atlas [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000146648-EGFR/tissue>
4. National Center for Biotechnology Information. EGFR epidermal growth factor receptor [Homo sapiens (human)] [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956?report=expression&bioproject=PRJEB4337>
5. Izzedine H. Toxicités rénales des thérapies ciblées en oncologie. *Néphrologie Thérapeutique*. févr 2020;16(1):1-8.
6. World Health Organization. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments. 2004;(WHO/EDM/2004.8). Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68861>
7. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Therapies*. avr 2016;71(2):211-6.
8. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. août 2018;40(4):744-7.
9. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. 2018 [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance#:~:text=%20Bonnes%20pratiques%20de%20pharmacovigilance%20%201%20professionnels,aussi%20patients%20et%20associations%20de%20patients.%20More%20>
10. Article R5121-161 du Code de la Santé Publique.
11. Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde: De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (3). *médecine/sciences*. mars 2019;35:37-9.
12. European Medicines Agency. EudraVigilance [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
13. World Health Organization. What is VigiBase? [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
14. World Health Organization. Open Access to the WHO Global Pharmacovigilance Data base [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/news/glob_pharmvig_database_qa/en/
15. Ahid S, Belaguide K, Cherrah Y. La pharmacoépidémiologie: bases réglementaires, approches méthodologiques et champ d'application. *East Mediterr Health J*. 1 janv 2012;85-93.
16. Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapies*. avr 2019;74(2):169-74.
17. Faillie J-L. Les études cas-non cas: principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies*. mai 2018;73(3):247-55.

18. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci CMLS*. mai 2008;65(10):1566-84.
19. Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. *Rev Mal Respir*. avr 2011;28(4):565-77.
20. Roskoski R. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res*. janv 2019;139:395-411.
21. Jaspard E. La phosphorylation et les protéines kinases [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/4Phosphorylation/1PhosPhoRylation.htm#Liens>
22. Derouiche A, Cousin C, Mijakovic I. Protein phosphorylation from the perspective of systems biology. *Curr Opin Biotechnol*. août 2012;23(4):585-90.
23. Laurence A, Ghoreschi K, Byrne M, O'Shea JJ. Protein kinase antagonists as therapeutic agents for immunological and inflammatory disorders. In: *Clinical Immunology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 2 déc 2020]. p. 1085-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780723436911001021>
24. Kim K, Parang K, Lau OD, Cole PA. Tyrosine analogues as alternative substrates for protein tyrosine kinase Csk: Insights into substrate selectivity and catalytic mechanism. *Bioorg Med Chem*. juin 2000;8(6):1263-8.
25. Favre G. Le devenir des thérapeutiques ciblant la voie RAS/RAF/ MEK/ERK en cancérologie : l'exemple des mélanomes. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2014;198(2):321-38.
26. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* [Internet]. 2010 [cité 6 nov 2020];II(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
27. De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Pergameno M, Normanno N. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets*. avr 2012;16(sup2):S17-27.
28. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. janv 2003;3(1):11-22.
29. Lin L, White SA, Hu K. Role of p90RSK in Kidney and Other Diseases. *Int J Mol Sci*. 23 févr 2019;20(4).
30. Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst*. 2015;11(7):1946-54.
31. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet*. août 2006;7(8):606-19.
32. Coutte L, Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond É. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2012;99(2):173-80.
33. Brotelle T, Bay J-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2016;103(1):18-29.
34. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro Dig*. 2009;1(3):187.

35. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*. août 2017;170(4):605-35.
36. Quesnelle KM, Boehm AL, Grandis JR. STAT-mediated EGFR signaling in cancer. *J Cell Biochem*. 1 oct 2007;102(2):311-9.
37. Leeman RJ, Lui VVY, Grandis JR. STAT3 as a therapeutic target in head and neck cancer. *Expert Opin Biol Ther*. mars 2006;6(3):231-41.
38. Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. mars 2002;21(13):2000-8.
39. Carpenter G, Ji Q. Phospholipase C-γ as a Signal-Transducing Element. *Exp Cell Res*. nov 1999;253(1):15-24.
40. Kwon Y, Kim M, Jung HS, Kim Y, Jeoung D. Targeting Autophagy for Overcoming Resistance to Anti-EGFR Treatments. *Cancers*. 16 sept 2019;11(9):1374.
41. Hilgemann DW. Local PIP2 signals: when, where, and how? *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 12 sept 2007;455(1):55-67.
42. Bae Y-S, Lee HY, Jung YS, Lee M, Suh P-G. Phospholipase Cy in Toll-like receptor-mediated inflammation and innate immunity. *Adv Biol Regul*. janv 2017;63:92-7.
43. Karachaliou N, Fernandez-Bruno M, Paulina Bracht JW, Rosell R. EGFR first- and second-generation TKIs—there is still place for them in EGFR -mutant NSCLC patients. *Transl Cancer Res*. 29 oct 2018;1(1):S23-47.
44. Cosmai L, Gallieni M, Porta C. Renal toxicity of anticancer agents targeting HER2 and EGFR. *J Nephrol*. déc 2015;28(6):647-57.
45. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
46. Tan C-S, Kumarakulasinghe NB, Huang Y-Q, Ang YLE, Choo JR-E, Goh B-C, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. *Mol Cancer*. déc 2018;17(1):29.
47. European Medicines Agency. Tarceva : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_en.pdf
48. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. oct 2012;127(1):141-6.
49. European Medicines Agency. Iressa : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/irressa>
50. Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, Osawa H, Takanashi S, Hasegawa Y, et al. Side Effects of Therapy: CASE 1. Nephrotic Syndrome Associated With Gefitinib Therapy. *J Clin Oncol*. 15 juin 2004;22(12):2504-5.
51. European Medicines Agency. Giotrif : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf
52. Site GPR [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/effets-renaux/>

53. European Medicines Agency. Tagrisso : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
54. European Medicines Agency. Erbitux : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_en.pdf
55. Sonnenblick A, Meirovitz A. Renal tubular acidosis secondary to capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab treatment in a patient with metastatic colon carcinoma: a case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol.* août 2010;15(4):420-2.
56. Sasaki K, Anderson E, Shankland SJ, Nicosia RF. Diffuse Proliferative Glomerulonephritis Associated With Cetuximab, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor. *Am J Kidney Dis.* juin 2013;61(6):988-91.
57. European Medicines Agency. Vectibix : EPAR - Product Information [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_en.pdf
58. Izzedine H, Boostandoost H, Mathian A. Panitumumab-Induced Immune Complex Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* févr 2017;69(2):320-1.
59. Cosmai L, Gallieni M, Liguigli W, Porta C. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFRs). *J Nephrol.* avr 2017;30(2):171-80.
60. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep.* janv 2017;2(1):108-23.
61. Flamant M, Bollée G, Hénique C, Tharaux P-L. Epidermal growth factor: a new therapeutic target in glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2012;27(4):1297-304.
62. Sis B, Sarioglu S, Celik A, Zeybel M, Soylu A, Bora S. Epidermal growth factor receptor expression in human renal allograft biopsies: an immunohistochemical study. *Transpl Immunol.* nov 2004;13(3):229-32.
63. Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez R, Morgado-Pascual JL, Valentijn F, Valdivielso JM, Goldschmeding R, et al. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Its Ligands in Kidney Inflammation and Damage. *Mediators Inflamm.* 23 déc 2018;2018:1-22.
64. Van Sebille YZA, Gibson RJ, Wardill HR, Bowen JM. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis. *Cancer Treat Rev.* juill 2015;41(7):646-52.
65. Rugo HS, Di Palma JA, Tripathy D, Bryce R, Moran S, Olek E, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2019;175(1):5-15.
66. Kim Y, Quach A, Das S, Barrett KE. Potentiation of calcium-activated chloride secretion and barrier dysfunction may underlie EGF receptor tyrosine kinase inhibitor-induced diarrhea. *Physiol Rep [Internet].* juill 2020 [cité 29 mai 2021];8(13). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.14814/phy2.14490>
67. Micromedex database. [Subscription required to view.] IBM. [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: www.micromedexsolutions.com
68. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity. *Curr Oncol Rep.* août 2012;14(4):285-94.

69. van den Meiracker AH, Danser AHJ. Mechanisms of Hypertension and Renal Injury During Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Inhibition. *Hypertension*. juill 2016;68(1):17-23.
70. Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, Ciceri P, Wodicka LM, Pallares G, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. nov 2011;29(11):1046-51.
71. Alatawi YM, Hansen RA. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf*. 3 juill 2017;16(7):761-7.
72. European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance. 2016 [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf

Table des matières

PLAN	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
CONTEXTE	14
1. Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie	14
1.1. Système de pharmacovigilance	14
1.1.1. Définition	14
1.1.2. Acteurs de la pharmacovigilance	14
1.1.3. Structuration, échanges et bases de données	15
1.2. Principes de pharmaco-épidémiologie	16
1.2.1. Définition	16
1.2.2. Etudes de disproportionnalité	17
1.2.3. Etudes cas non-cas	17
2. Epidermal Growth Factor Receptor	18
2.1. Description du récepteur	18
2.2. Réaction de phosphorylation	19
2.3. Tyrosines kinases	19
3. Voies de signalisation cellulaire en aval d'EGFR.....	20
3.1. Voie de signalisation RAS/MAPK	20
3.2. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR	21
3.3. Interconnexions entre les voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT	22
3.4. Voie de signalisation JAK/STAT	22
3.5. Voie de signalisation de la PLC γ	23
4. EGFR en oncologie et thérapies ciblées	23
4.1. Implication de l'EGFR dans les cancers humains	23
4.2. Médicaments anti-EGFR	24
4.2.1. ITKs anti-EGFR	24
a) Erlotinib	25
b) Géfitinib	26
c) Afatinib	27
d) Osimertinib	28
4.2.2. Anticorps monoclonaux anti-EGFR	28
a) Cetuximab	29
b) Panitumumab	30
OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE	32
ARTICLE	33
DISCUSSION	44
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
TABLE DES MATIERES	53
TABLE DES ILLUSTRATIONS	54
TABLE DES TABLEAUX	55

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma simplifié des échanges lors d'une déclaration de pharmacovigilance.....	16
Figure 2 : Illustration de la phosphorylation de protéines à résidus tyrosines.....	19
Figure 3 : Schéma synthétique des voies de signalisation de l'EGFR.....	20
Figure 4 : ITK anti-EGFR fixé au site catalytique intracellulaire de l'EGFR.....	24
Figure 5 : Anticorps monoclonal anti-EGFR fixé au domaine de liaison du ligand de l'EGFR.....	28

Table des tableaux

Tableau 1 : Etude cas-non cas tableau de contingence.....	18
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des médicaments anti-EGFR étudiés.....	31

Profil de sécurité rénale des médicaments anti-Epidermal Growth Factor Receptor

Une étude réalisée à partir de VigiBase®, la base internationale de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé

RÉSUMÉ

Au cours des deux dernières décennies, de nombreux médicaments, anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs), ciblant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. La toxicité rénale de ces thérapies ciblées anti-EGFR est inconstamment rapportée ou mal décrite dans les résumés des caractéristiques du produit (RCPs).

L'objectif de l'étude était d'évaluer le profil de sécurité rénale des médicaments anti-EGFR en réalisant une étude cas/non-cas à partir de VigiBase®, la base de données mondiale de pharmacovigilance de l'OMS. Les médicaments anti-EGFR étudiés étaient : l'erlotinib, le géfitinib, l'afatinib, l'osimertinib, le cetuximab et le panitumumab. L'analyse de disproportionnalité des effets indésirables rénaux liés aux médicaments anti-EGFR sélectionnés a été réalisée à l'aide des "Reporting Odds Ratio" (ROR).

Neuf cent quatre-vingt-neuf cas ont été inclus. "Acute kidney injury" était le "Preferred Term" (PT) MedDRA® le plus fréquemment déclaré. Des signaux de disproportionnalité significatifs ont été trouvés pour l'afatinib (ROR = 2.70 ; IC 95 % [2.22-3.29]) et l'erlotinib (ROR = 1.73 ; IC 95 % [1.46-2.04]) avec le PT "acute kidney injury" ainsi que l'afatinib (ROR = 2.41 ; 95 % IC [1.78-3.27]), le cetuximab (ROR=1.42 ; 95% IC [1.14-1.78]) et l'erlotinib (ROR=2.23 ; 95% IC [1.80-2.77]) avec le PT "renal failure". Le PT "diarrhea" a été fréquemment rapporté en association avec les PT "acute kidney injury" et "renal failure". Seul l'erlotinib était lié à des signaux de disproportionnalité significatifs pour les PT « haemolytic uraemic syndrome » (ROR=4.01 ; IC 95 % [1.80-8.94]) et « thrombotic microangiopathy » (ROR=4.94 ; IC 95 % [2.80-8.72]).

Pour tous les médicaments étudiés, aucun signal de disproportionnalité significatif n'a été observé avec les maladies glomérulaires ou tubulo-interstitielles. Cette étude a montré que la toxicité rénale des médicaments anti-EGFR est principalement liée à une insuffisance rénale fonctionnelle dans un contexte de toxicité digestive.

Mots-clés : médicaments anti-EGFR, effets indésirables médicamenteux, toxicité rénale, pharmacovigilance

Renal safety profile of Epidermal Growth Factor Receptor targeted therapies.

A study from VigiBase® the World Health Organization global database of individual case safety reports.

ABSTRACT

Over the past two decades, many drugs targeting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) including monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have obtained marketing authorization. Renal toxicity is inconstantly reported or poorly described in the summary of product characteristics (SmPC).

The purpose of the study was to evaluate the renal safety profile of drugs targeting EGFR conducting a case / non-case study carried out on VigiBase® the WHO global database of individual case safety reports (ICRS). The anti EGFR drugs studied were: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, cetuximab and panitumumab. Disproportionality analysis of renal adverse effects related to the selected anti-EGFR drugs was computed using the Reporting Odds Ratio (ROR).

Nine hundred eighty-nine ICRS were included. Acute kidney injury was the most frequently reported MedDRA® Preferred Term (PT). A significant disproportionality was found for afatinib (ROR=2.70; 95% CI [2.22-3.29]) and erlotinib (ROR=1.73; 95% CI [1.46-2.04]) with acute kidney injury PT and afatinib (ROR=2.41; 95% CI [1.78-3.27]), cetuximab (ROR=1.42; 95% CI [1.14-1.78]) and erlotinib (ROR=2.23; 95% CI [1.80-2.77]) with renal failure PT. The PT "diarrhea" was frequently reported in association with acute kidney injury and renal failure PT. Only erlotinib was related to a signal of disproportionate reporting for haemolytic and uremic syndrome (ROR=4.01; 95% CI [1.80-8.94]) and thrombotic microangiopathy (ROR=4.94; 95% CI [2.80-8.72]).

No significant disproportionality signal was seen for all studied drugs and glomerular or tubule-interstitial diseases. This study showed that the anti-EGFR drugs renal toxicity is mainly related to renal failure in the context of digestive toxicity.

Keywords : anti-EGFR drugs, adverse drug effect, renal toxicity, pharmacovigilance