



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

ANNEE : 2016



THESE N° 06/15 CSVS

**UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
Centre d'études doctorales des Sciences de la vie et de la santé  
EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE ET SCIENCES MEDICO-CHIRURGICALES

**THESE DE DOCTORAT**

**ETUDE PILOTE SUR LA VARIATION DU PROFIL DE TOXICITE  
DU BEVACIZUMAB EN FONCTION DE LA LOCALISATION TUMORALE  
ET DE LA POSOLOGIE.**

Présentée et soutenue le 08/09/2016

**Par**

**Dr. Saber BOUTAYEB**

**JURY**

**Professeur Mohammed ICHOU**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V-Rabat

**Professeur Hassan ERRIHANI**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V-Rabat

**Professeur Saïd BENAMR**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V-Rabat

**Professeur Saïd AFQIR**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed 1er -Oujda

**Professeur Hafid HACHI**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V-Rabat

**Professeur Khalid HASSOUNI**

Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Sidi Mohammed Benabdellah-Fès

**Président**

**Directeur de thèse**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Membre**

**Membre**

# *Dédicaces*

*À Mes Maîtres, qui ont accepté de juger ce travail je vous serais éternellement reconnaissant.*

*À Mes parents NOUREDDINE et KARIMA, un immense merci pour tout.*

*À SOPHIA, ma tendre moitié et complice,*

*À mon fils ADAM, mon cœur battant,*

*À ma brillante sœur AMAL,*

*À mes beaux-parents LATIFA et HASSAN*

*À mes belles sœurs et beaux-frères,*

*Au Professeur Abdeslam BOUYAËB, mon mentor scientifique,*

*À toutes et tous mes amies et amis.*

# *Sommaire*

<b>I. Rationnel de l'étude</b> .....	2
A. L'institut National d'Oncologie .....	2
B. Notions sur l'angiogenèse .....	3
1. Les définitions .....	3
2. Historique .....	3
3. Description de l'angiogenèse tumorale .....	4
4. Le contrôle moléculaire de l'angiogenèse tumorale .....	7
C. La classification générale des thérapies ciblées (TC).....	11
1. Définition des thérapies ciblées .....	11
2. Les anticorps monoclonaux.....	11
2.1. AC dirigés contre les lymphocytes .....	11
2.2. AC dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille EGFR.....	12
2.3. AC dirigés contre l'angiogenèse .....	13
3. Les thérapies à cible intracellulaire.....	13
3.1. Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) .....	13
3.2. Les inhibiteurs de la voie mtor (mammalian target of rapamycin) .....	15
4. Les autres familles de thérapies ciblées .....	15
D. Les caractéristiques du bevacizumab.....	19
1. Famille et classe thérapeutique .....	19
2. Mécanisme d'action .....	19
3. Dénomination, composition et forme du produit .....	19
4. Les AMM marocaines du bevacizumab .....	19
5. Les posologies du bevacizumab .....	20
6. Les modalités d'administration .....	21
7. Les populations particulières .....	21

8. Les contre-indications .....	21
9. La pharmacocinétique et pharmacodynamique .....	21
<b>II. But de l'étude</b> .....	<b>24</b>
<b>III. Matériel et méthodes</b> .....	<b>26</b>
A. Type d'étude.....	26
B. Durée.....	26
C. Critères d'inclusion.....	26
D. Critères d'exclusion.....	26
E. Aspects réglementaires.....	26
F. Les aspects statistiques.....	27
1. Collecte des données.....	27
2. Objectifs de l'étude.....	27
2.1. L'objectif primaire.....	27
2.2. Les objectifs secondaires .....	27
2.2.1. Objectifs secondaires liés à la tolérance .....	27
2.2.2. Objectifs secondaires liés à l'efficacité thérapeutique.....	27
3. Le choix des paramètres.....	28
3.1. Les paramètres relatifs à la toxicité .....	28
3.1.1. Aspect qualitatif.....	28
3.1.2. Aspect quantitatif.....	28
3.2. Paramètres d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.....	29
4. L'analyse statistique exploratoire .....	29
4.1. Paramètres analysés .....	29
4.2. Le choix du test et expression des résultats .....	30
<b>IV. Résultats</b> .....	<b>32</b>
A. Les données globales .....	32

1. Caractéristiques démographiques et générales .....	32
2. Les données thérapeutiques .....	33
B. Les données par localisation.....	33
1. Cancer du sein.....	33
1.1. Caractéristiques démographiques et générales.....	33
1.2. Les données thérapeutiques.....	34
1.3. Etude des objectifs de l'étude.....	35
1.3.1. Etude de l'objectif primaire .....	35
1.3.2. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité .....	36
1.3.3. Etude des objectifs secondaires liés à l'efficacité anti-tumorale .....	37
1.3.3.1. Le taux de réponse .....	37
1.3.3.2. Le taux de survie sans progression .....	37
1.3.3.3. Le taux de survie globale .....	37
2. Cancer bronchique .....	37
2.1. Caractéristiques démographiques et générales.....	37
2.2. Les données thérapeutiques.....	38
2.3. Etude des objectifs de l'étude.....	40
2.3.1. Objectif primaire .....	40
<b>2.3.2.</b> Objectifs secondaires liés au profil de toxicité .....	41
2.3.3. Les objectifs secondaires liés à l'efficacité anti tumorale .....	41
2.3.3.1. Le taux de réponse objective .....	41
2.3.3.2. Le taux de survie sans progression .....	41
2.3.3.3. Le taux de survie globale à 1 an .....	41
3. Le cancer colorectal : .....	41
3.1. Caractéristiques démographiques et générales.....	41
3.2. Les données thérapeutiques.....	42

3.3. Etude des objectifs de l'étude.....	44
3.3.1. Objectif primaire .....	44
3.3.2. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité .....	45
3.3.3. Les objectifs secondaires liés à l'efficacité anti tumorale .....	45
3.3.3.1. Le taux de réponse objective .....	45
3.3.3.2. Le taux de survie sans progression (SSP) .....	45
3.3.3.3. Le taux de survie globale à 2 ans.....	45
4. Cancer de l'ovaire .....	45
C. Les résultats globaux compilés.....	46
1. Les EI en fonction du grade.....	46
2. Les EI en fonction de la localisation tumorale .....	47
3. Les EIS en fonction de la localisation tumorale .....	47
4. Calcul des paramètres de l'étude .....	47
4.1. Les paramètres bruts .....	47
4.2. Analyse et détails des EIS.....	48
4.3. Analyse et détails des décès toxiques .....	48
D. Analyse statistique exploratoire .....	48
1. Comparaison des taux d'EI entre les différentes localisations. ....	48
2. Comparaison des taux d'EIS entre les différentes localisations.....	49
3. Comparaison des taux d'EI entre les différentes doses du bevacizumab.....	49
4. Comparaison des taux d'EIS entre les différentes doses du bevacizumab .....	50
<b>V. Discussion</b> .....	52
A. Rappel sur les études pivots du bevacizumab .....	52
1. Cancer colorectal métastatique .....	52
2. Cancer du sein métastatique .....	53
3. Cancer bronchique non à petites cellules .....	53



4. Cancer épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif .....	54
5. Le cancer rénal à cellules claires .....	55
B. Discussion analytique de la littérature internationale .....	56
1. Les perforations gastro-intestinales .....	56
2. Les fistules .....	57
3. Les retards de cicatrisation des plaies .....	57
4. L’hypertension artérielle .....	58
5. La protéinurie .....	58
6. Les hémorragies .....	58
7. Les événements thromboemboliques .....	59
7.1. Les thromboses et embolies artérielles .....	59
7.2. Les accidents thromboemboliques veineux .....	60
8. Les insuffisances cardiaques congestives .....	60
9. Syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) .....	61
10. Les autres toxicités exceptionnelles .....	61
C. Discussion de la série .....	61
1. Discussion des paramètres généraux .....	61
1.1. Type de l’étude .....	61
1.2. Effectif .....	61
1.3. Localisations .....	62
2. Discussion des résultats de l’étude .....	62
2.1. Discussion de l’objectif primaire .....	62
2.2. Discussion des objectifs secondaires .....	63
2.2.1. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité .....	63
2.2.2. Objectifs secondaires liés à l’efficacité thérapeutique .....	64
D. Recommandations pour l’amélioration du profil de toxicité du bévacizumab .....	64

1.Gestion de l'HTA.....	64
1.1.Avant la mise en place d'un traitement par bevacizumab .....	64
1.2.Pendant un traitement par bevacizumab .....	64
2.Protéinurie .....	65
3.Maladie thromboembolique.....	65
3.1.En cas d'accident artériel (Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, Infarctus du myocarde) .....	65
3.2.En cas d'accident veineux.....	66
4.Troubles de la cicatrisation.....	66
<b>VI.Conclusion.....</b>	<b>68</b>
<b>VII.Références.....</b>	<b>70</b>
<b>VIII.ANNEXES.....</b>	<b>78</b>

## Abbreviations

AA2	analogue de l'angiotensine
AC	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AM	Anticorps monoclonaux
CCR	Cancer colorectal
CNDP	Commission nationale pour la protection des données à caractère personnel.
CNOPS	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CNSS	Caisse nationale de sécurité sociale
CTC	Common toxicity criteria
DCI	Dénomination commerciale internationale
EGFR	Epidermal growth factor
EIS	Événement indésirable sérieux
EISI	Événement indésirable sérieux inattendu
HER	Human epidermal receptor
HTA	Hypertension artérielle
ICD	inhibiteur calcique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN	Interferon
INO	Institut National d'Oncologie
ITK	Inhibiteur des tyrosines kinases
IV	Intraveineuse
LMC	Leucémie myéloïde chronique
mTOR	Mammalian Target of rapamycine
NCI	National Cancer Institute
TC	Thérapies ciblées
TK	Tyrosine kinase
RAMED	Régime d'assistance médicale
RECIST	Response criteria on solid tumor
RO	Réponse objective
SBR	Scraff Bloom Richardson
SSP	Survie sans progression
SG	Survie globale
SEPR	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
VEGF	Vasculo endothelial growth factor

# *Rationnel de l'étude*

# **I. Rationnel de l'étude**

## **A.L'institut National d'Oncologie**

L'Institut National d'Oncologie (INO) est le premier centre public de lutte contre le cancer au Maroc, créé en 1983, il draine actuellement environ 5000 nouveaux patients annuellement.

Le département d'oncologie médicale a pour vocation de coordonner la stratégie thérapeutique, de valider les protocoles de traitement et assurer l'exécution des traitements médicaux du cancer. Cette catégorie de traitement regroupe: [1]

- La chimiothérapie.
- L'hormonothérapie.
- L'immunothérapie.
- La thérapie ciblée ou biothérapie.

Par ailleurs, l'activité de ce département est répartie sur trois unités complémentaires : L'hospitalisation conventionnelle, l'hospitalisation de jour et la consultation. L'Hôpital de Jour reçoit en moyenne 2500 à 2700 nouveaux patients par an.

L'accès des patients marocains aux traitements anticancéreux dans le secteur public a connu une amélioration spectaculaire spécialement depuis la création de la Fondation Lalla Salma pour la prévention et le traitement des cancers.

Parmi les thérapies ciblées anticancéreuses, les anti-angiogéniques occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique. En particulier, le bevacizumab, anticorps monoclonal anti vasculo endothelial growth factor (VEGF) qui a obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour le traitement palliatif des cancers colorectal, mammaire, bronchique, ovarien et rénal. [2]

Le bevacizumab est disponible à l'INO à la fois pour les patients mutualistes (CNOPS, CNSS) que pour les patients sous couverture RAMED.

## **B. Notions sur l'angiogenèse**

### **1. Les définitions [1,3]**

La vasculogénèse est le phénomène qui aboutit à la formation d'un plexus capillaire primitif.

Il s'agit d'un processus particulièrement actif pendant la phase d'embryogénèse. A l'âge adulte, la vasculogénèse est en dormance et peut être activée dans certaines circonstances (Cicatrisation, grossesse...)

Sous l'action de facteurs stimulants, des cellules progénitrices appelées communément angioblastes, situées dans le stroma, se différencient en cellules endothéliales. Celles-ci s'organisent pour former des tubes capillaires primitifs d'une section habituellement constituée de trois cellules.

En réalité, ces cellules progénitrices, sont initialement logées dans la moelle osseuse et peuvent être activées par des facteurs de croissance, des cytokines ou des hormones qui vont relancer la prolifération, la différenciation et la mobilisation de ces cellules pour contribuer à l'élaboration de nouveaux vaisseaux.

L'angiogenèse constitue, quant à elle, une phase de remodelage et d'expansion du réseau capillaire primitif issu de la vasculogénèse.

La néo angiogenèse tumorale est la propriété des cancers à assurer leur croissance à partir de la néoformation de vaisseaux pour assurer l'approvisionnement en oxygène et en nutriments et l'évacuation des déchets du métabolisme.

### **2. Historique**

Le terme « angiogenèse » a été proposé pour la première fois par Hertig, en 1935. Ce terme initialement a été utilisé pour désigner la croissance explosive de vaisseaux sanguins dans le placenta de la guenon. Mais, il est établi que c'est bien l'américain Folkman qui a défini le concept de l'angiogenèse tumorale dans l'ère de la biologie moderne. [4]

Ce terme angiogenèse correspond à un processus physiologique. Malgré tout, la dérégulation de ce processus favorise la croissance tumorale et la formation des métastases. [4]

Assurément, Judah Folkman a été également le premier, dès 1971, à émettre l'hypothèse qu'une thérapie visant spécifiquement les vaisseaux sanguins tumoraux pouvait permettre de combattre le cancer. Cette idée originale se concrétisa au début des années 2000 par la mise sur le marché de la première thérapie anti-angiogénique : le bévacicumab.

### **3. Description de l'angiogenèse tumorale [5]**

L'angiogenèse comprend deux étapes majeures: [5]

#### ➤ L'initiation

Cette séquence se déroule comme suit :

- Vasodilatation initiale et augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Déstabilisation de la paroi vasculaire.
- Dégradation de la matrice extracellulaire.
- Bourgeonnement (Prolifération et migration des cellules endothéliales)
- Formation du tube endothélial et de la lumière du vaisseau.

#### ➤ La maturation

Cette étape suit le cheminement suivant:

- Inhibition des fonctions activées lors de la première phase (migration et prolifération cellulaire)
- Reconstitution de membrane basale.
- Maturation des jonctions cellulaires.
- Assemblage de la paroi par recrutement de cellules péri vasculaires.

Ce processus aboutit à la formation de vaisseaux tumoraux tortueux et de calibre plus irrégulier que les vaisseaux physiologiques. Ces propriétés dynamiques sont également mauvaises reflétant une couverture péricytaire défailante et un positionnement endothélial anarchique. [5]

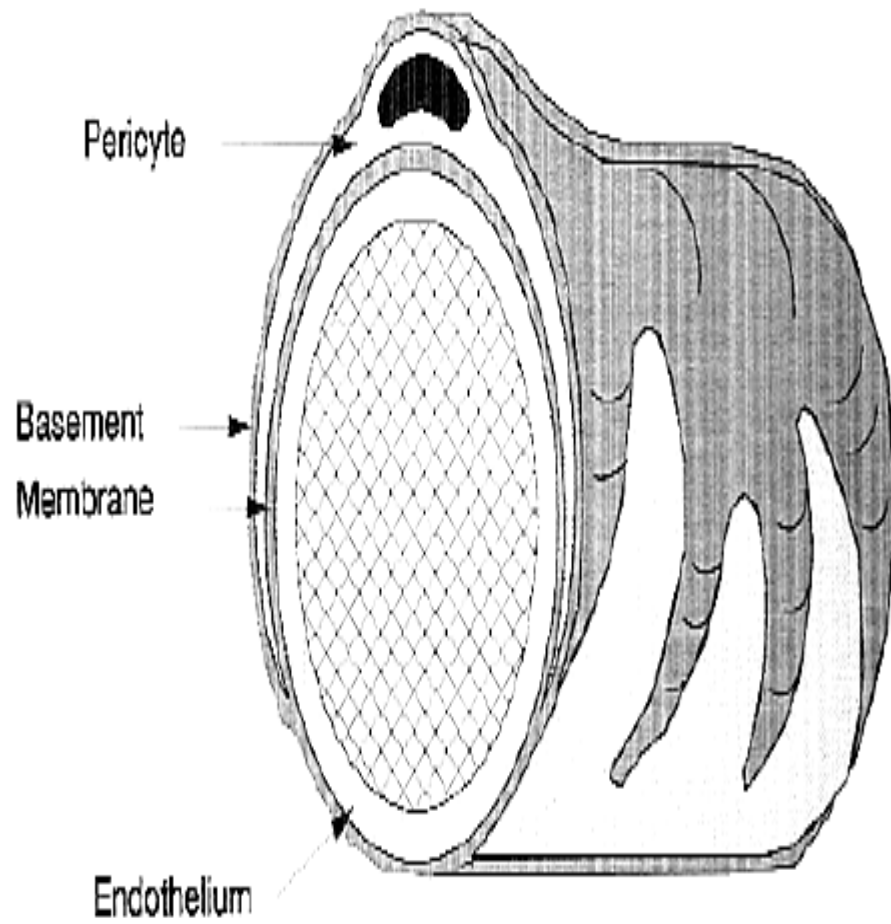


Figure 1 : La paroi d'un capillaire normal (Source : Journal international de médecine)



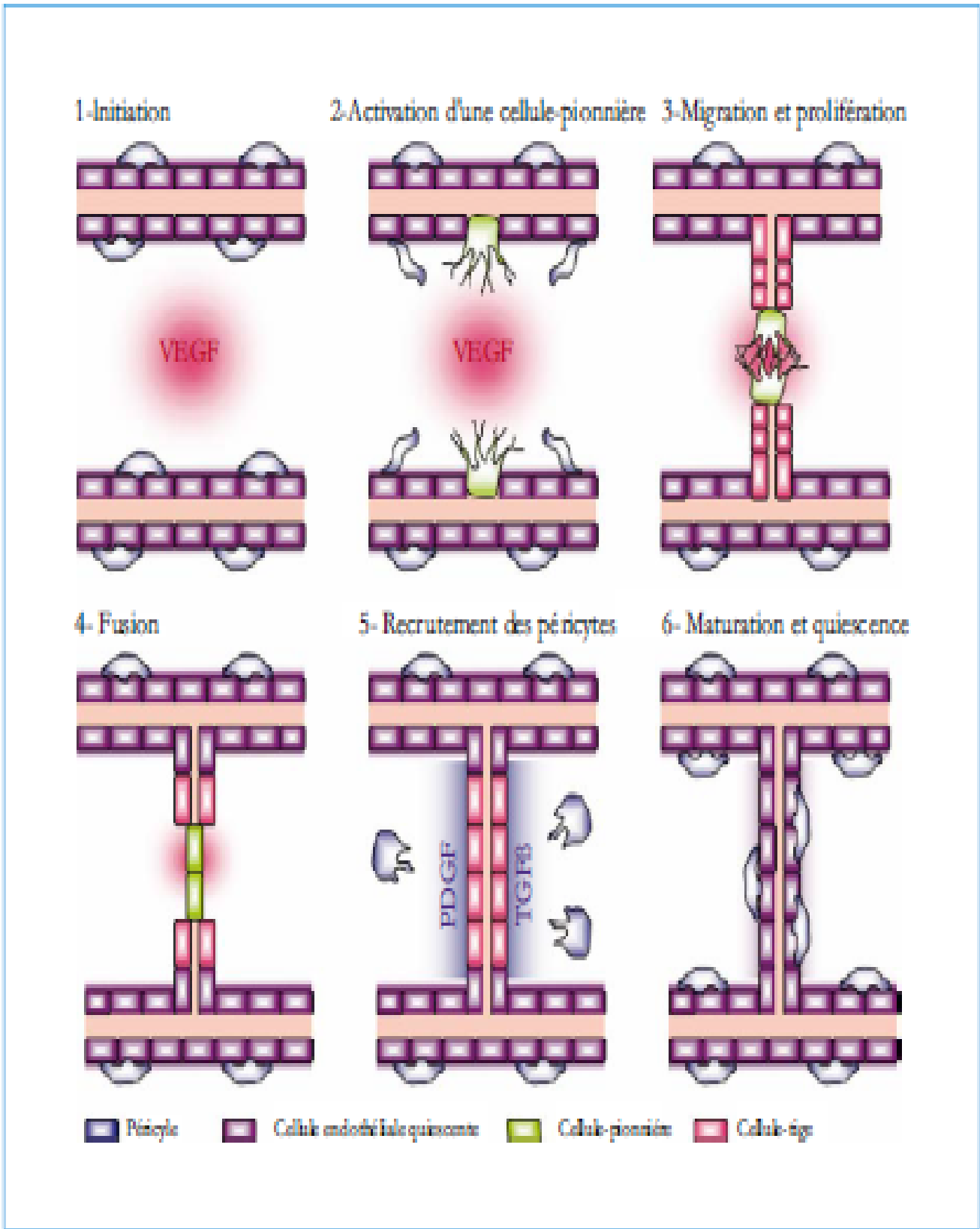


Figure 2 : Les phases de l'angiogénèse. (Source : Journal international de médecine)

#### **4. Le contrôle moléculaire de l'angiogenèse tumorale [6, 7, 8, 9, 10, 11,12]**

La formation d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un vaisseau existant est initiée par un gradient des facteurs angiogéniques diffusibles. Le plus connu est le VEGF. Il est sécrété en abondance par les cellules tumorales.

Il a été démontré qu'au-delà de quelques millimètres cube, une masse tumorale devient hypoxique en son centre et commence à produire du VEGF, favorisant ainsi l'émergence d'une néo vascularisation indispensable à sa croissance. Ce phénomène a été désigné par Folkman par l'appellation de « Switch angiogénique » [4, 6,7]

Ce phénomène est complexe, résultant de l'action de facteurs pro- et anti-angiogéniques, activant des voies de signalisation et conduisant finalement à l'activation ou à l'inhibition de la croissance des cellules endothéliales des vaisseaux.

Ce fameux VEGF est concrètement un facteur de croissance des cellules endothéliales agissant via des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase. La famille du VEGF comprend cinq protéines homologues [3] :

- VEGF A
- VEGF B
- VEGF C
- VEGF D
- PIGF (placental growth factor)

Parmi ces protéines, le VEGF-A, le VEGF-B et le PIGF agissent préférentiellement sur l'endothélium sanguin tandis que le VEGF-C et le VEGF-D présentent une certaine spécificité d'action pour l'endothélium lymphatique.

D'autres facteurs de croissance tels que l'angiopoïétine-2 (via son récepteur TIE-2) contribuent à cette phase d'activation de l'angiogenèse. Il est intéressant de remarquer que lorsqu'un vaisseau sanguin est soumis à un stimulus angiogénique, toutes les cellules endothéliales ne se mettent pas simultanément en mouvement pour migrer en direction de la source de facteur angiogénique. On constate une réponse clairement hiérarchisée avec une cellule pionnière (tip-cell) qui migre dans la matrice extracellulaire entourant le vaisseau, émet des filopodes pour explorer l'environnement, s'accrocher aux protéines matricielles et se tracter dans le stroma.

La cellule située en deuxième position dans le bourgeon endothélial, appelée cellule tige (stalk-cell), ne forme pas de filopode, mais se divise en réponse au VEGF, autorisant ainsi l'allongement progressif de ce bourgeon. Cette spécification cellulaire est contrôlée par le système Notch/Dll4 (Schéma 2).

La cellule pionnière surexprime Dll4 en réponse au VEGF. En se liant aux récepteurs Notch de la cellule tige à son contact, Dll4 réprime l'expression du récepteur<sup>2</sup> du VEGF (VEGF-R2), diminuant ainsi la réponse de type migratoire. La cellule tige s'engage alors dans une réponse mitogène. Le système Notch-Dll4 agit ainsi comme un régulateur très fin de ramification vasculaire. Lorsque deux bourgeons vasculaires se rencontrent, ils établissent une jonction par des mécanismes particuliers qui conduisent à la formation d'une nouvelle anastomose capillaire. La formation d'une lumière vasculaire fait appel à la fusion de vacuoles intracellulaires puis intercellulaires.

Une deuxième étape de l'angiogenèse, tout aussi capitale, s'engage alors pour stabiliser le vaisseau nouvellement formé. Cette phase dite de maturation a pour objectif de reformer une membrane basale et d'assurer une couverture péricytaire qui permettra aux cellules endothéliales de survivre plusieurs mois dans un état de quiescence, en absence de VEGF environnant.

Cette phase de maturation est altérée dans les vaisseaux tumoraux où on observe, par exemple, une apposition très imparfaite des péricytes sur les capillaires.

Les acteurs majeurs de cette phase de maturation sont : [10]

- PDGF (platelet-derived growth factor),
- TGF $\beta$  (Transforming growth factor)
- Angiopoïétine-1
- BMP9 (bonemorphogenetic protein 9)

L'enclenchement de la phase de maturation se fait par le recrutement de cellules murales (péricytes au contact direct des cellules endothéliales des capillaires et cellules musculaires lisses au contact de la membrane basale des plus gros vaisseaux). Ces cellules se différencient à partir de progéniteurs mésenchymateux qui expriment fortement le récepteur  $\beta$  du PDGF. Le PDGF-B produit par les cellules endothéliales induit la différenciation de ces progéniteurs en cellules murales, leur prolifération, leur migration et leur incorporation dans les vaisseaux. Le récepteur du PDGF semble agir de paire avec une famille de récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.

La différenciation des progéniteurs mésenchymateux en cellules murales est également stimulée par le TGF $\beta$  via son récepteur ALK5 (activin receptor-like kinase 5) et la voie de signalisation SMAD2/3. ALK5 est exprimé de façon plus marquée dans les cellules musculaires lisses que dans les cellules endothéliales.

En revanche, le récepteur ALK1 (activin receptor-like kinase 1), un autre membre de cette famille de récepteurs de la famille du TGF $\beta$ , est exprimé préférentiellement dans les cellules endothéliales. ALK1 induit un signal de quiescence vasculaire via son ligand BMP9.

L'angiopoïétine-1, produite par les cellules murales, agit également comme un facteur de quiescence vasculaire en se liant à son récepteur TIE-2 présent à la surface des cellules endothéliales. Au cours de l'angiogenèse tumorale, l'angiopoïétine-2 est produite par les cellules tumorales et agit comme un antagoniste de l'angiopoïétine-1, favorisant ainsi l'initiation du processus.

Les facteurs anti-angiogéniques sont nombreux et leur rôle est le maintien la quiescence de l'ensemble du système vasculaire par une activité légèrement supérieure à celles des agents pro-angiogéniques.

Certains sont issus de la matrice extracellulaire et de la membrane basale, qui comprennent au sein de leur structure des fragments peptidiques à activités cryptiques anti-angiogéniques. Ces fragments anti-angiogéniques peuvent être libérés ou démasqués par clivage protéolytique par les métalloprotéases matricielles. D'autres circulent librement dans la matrice ou sont stockés comme la thrombospondine-1 et le PF4 (facteur plaquettaire 4), dans les granules  $\alpha$  des plaquettes.

Les principaux agents anti-angiogéniques sont l'endostatine et la tumstatine issues respectivement du clivage des collagènes XVIII et IV, l'angiostatine issue du clivage du plasminogène, ainsi que la thrombospondine-1 et le PF4. [11,12]

Le pro-angiogénique dit aussi Switch angiogénique, est le plus souvent en rapport avec un excès de différents facteurs pro-angiogéniques.

Les cellules endothéliales quiescentes vont être libérées du signal anti-angiogénique qui émanait à la fois de leur contact avec la membrane basale, avec la cellule endothéliale voisine et du récepteur Tie 2 ainsi que de la balance entre les agents pro- et anti-angiogéniques. [11,12]

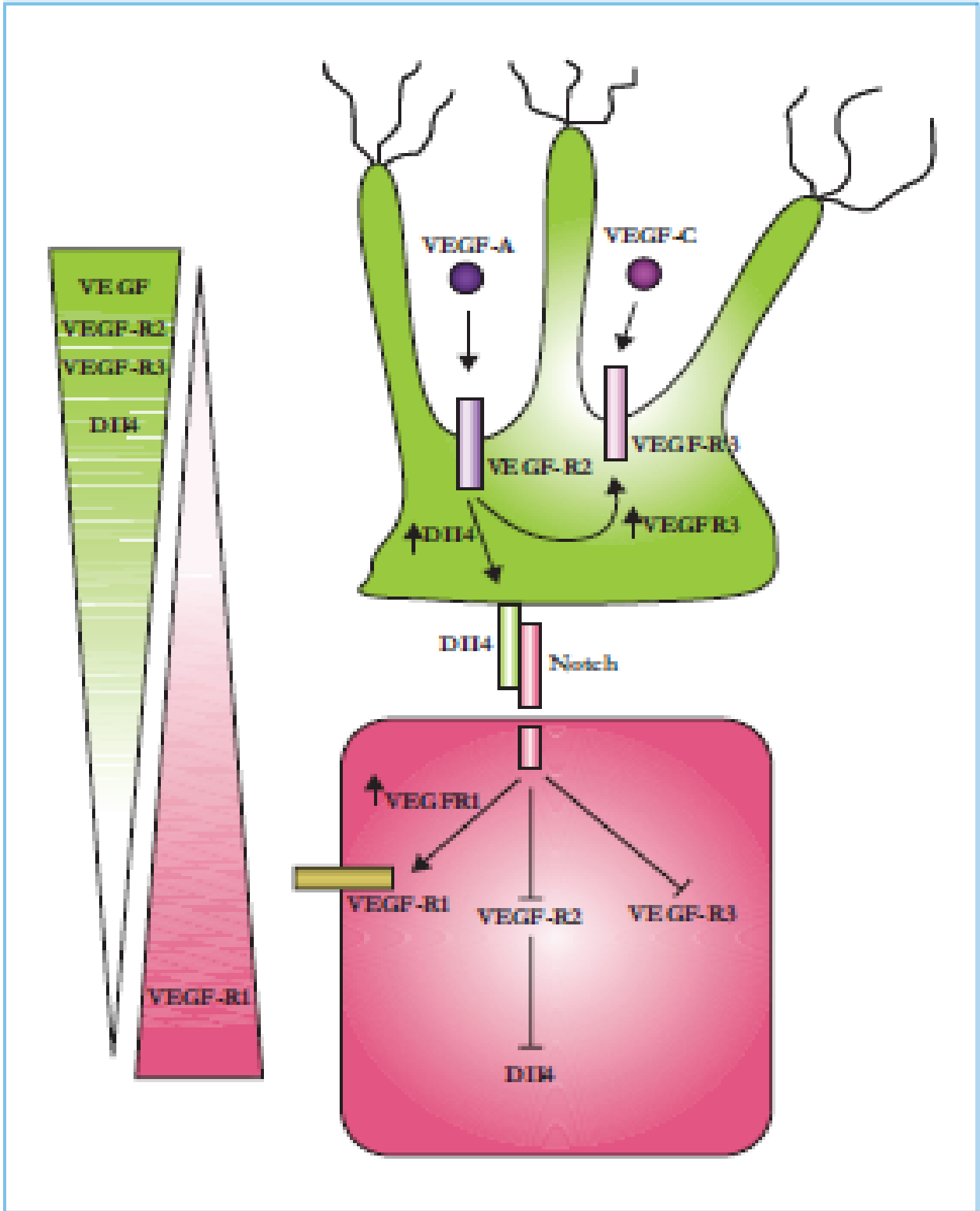


Figure 3 : Contrôle par le système Notch/Dll4 de la sélection de la cellule pionnière

## **C.La classification générale des thérapies ciblées (TC)**

### **1. Définition des thérapies ciblées**

Les TC sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires qui jouent un rôle dans la cancérisation et la prolifération tumorale.

Les TC peuvent être classées de différentes manières, selon leur mode d'action, leur structure ou encore leur cible.

Il est classique de distinguer deux grandes catégories de TC : [1]

- Les anticorps monoclonaux (AM)
- Les drogues agissant en intracellulaire.

### **2. Les anticorps monoclonaux**

Les AM sont des molécules de haut poids moléculaire qui agissent soit sur la partie extra membranaire du récepteur soit sur le ligand.

Leur appellation en dénomination commune internationale (DCI) est reconnaissable au suffixe « ab »

On distingue, schématiquement en fonction de la cible, trois grandes familles :

#### **2.1. AC dirigés contre les lymphocytes [13]**

Le rituximab et ibritumomab ciblent l'antigène CD20 (lymphocytes B matures). L'alemtuzumab agit contre l'antigène CD52 (lymphocytes T et B).

L'ipilimumab interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4) et lève leur tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales.

Le rituximab est celui qui est le plus utilisé en pratique clinique (AMM en héματο-oncologie: les hémopathies B). Ces principaux effets secondaires sont :

- Le syndrome de relargage des cytokines.
- Le syndrome de lyse tumorale.

Par contre, les réactions allergiques sont relativement rares.

## 2.2. AC dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille EGFR [13,14]

- Trois termes sont utilisés pour nommer cette famille de récepteurs:
  - EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
  - ErbB1
  - HER (Human Epidermal growth factor Receptor)
- Il existe 4 types de récepteurs EGFR : EGFR1, 2, 3 et 4
- Classiquement, l'appellation EGFR désigne le type 1 et l'appellation HER2Neu désigne l'EGFR2.
- Les trois principaux anticorps ciblant cette famille sont :
  - Cetuximab: anti-EGFR, son AMM comprend essentiellement le cancer colorectal métastaté avec un statut ras sauvage et les cancers ORL.
  - Trastuzumab: anti-HER2, son AMM comprend le cancer du sein (localisé et métastatique) et le cancer gastrique métastatique surexprimant HER-2.
  - Panitumumab: anti-EGFR, il possède une AMM essentiellement dans le cancer colorectal métastaté avec un statut ras sauvage.

Il existe bien évidemment d'autres AM en cours de développement (pertuzumab, TDM1...).

- Les principaux effets secondaires sont :
  - Pour le cetuximab et le panitumumab :
    - ✓ Des réactions allergiques aiguës lors de la 1ère perfusion nécessitant l'administration préalable d'antihistaminiques.
    - ✓ Des toxicités cutanées sous forme de rash cutané, d'inflammation du pourtour des ongles, de sécheresse cutanée et des modifications du système pileux.
  - Pour le trastuzumab, il faudra surveiller :
    - ✓ Les réactions d'hypersensibilité immédiate, rarement sévères.
    - ✓ La toxicité cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive surtout chez les patients prétraités par les anthracyclines.

### **2.3. AC dirigés contre l'angiogenèse [2, 13,15]**

➤ En 2011, le seul anticorps monoclonal sur le marché marocain était le bevacizumab qui agit par mécanisme anti-VEGF.

➤ Les principaux effets secondaires du bevacizumab sont :

- L'hypertension artérielle (HTA)
- Les saignements.
- Le retard de cicatrisation.
- La protéinurie.
- Les perforations gastro-intestinales.
- Les événements thromboemboliques.

➤ Plus récemment, l'aflibercept un VEGF-trap a obtenu une AMM dans le cancer colique métastatique mais n'est pas encore admis, à ce jour, sur la liste des médicaments remboursables au Maroc. [15]

### **3. Les thérapies à cible intracellulaire**

Dans cette catégorie, deux classes thérapeutiques occupent une place prépondérante :

#### **3.1. Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) [1,14,16]**

➤ Ce sont les agents les plus nombreux et les plus développés en pratique clinique.

➤ Les ITK sont classés :

- selon leur sélectivité en agents monofonctionnels avec spécificité pour un récepteur particulier ou multifonctionnels ciblant plusieurs TK de récepteurs différents.
- Selon la réversibilité de leur interaction avec leur cible en inhibiteurs réversibles ou irréversibles.
- Les ITK sont reconnaissables à leur terminaisons par «-inib» (imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib .....)
- On distingue plusieurs grandes familles de ITK :



➤ Les ITK anti-angiogéniques qui bloquent la partie intracellulaire du VEGF-R (Vascular endothelial growth factor receptor 1 et 2) : [16]

Essentiellement le sunitinib (AMM : cancer du rein et tumeurs neuroendocrines), le sorafenib (AMM : cancer du rein, carcinome hépatocellulaire et le carcinome thyroïdien bien différencié iodo-résistant) , le pazopanib (AMM : cancer rénal et sarcome) et l'axitinib (AMM : cancer du rein et gastrique)

Ces familles thérapeutiques présentent les effets secondaires suivants:

- ✓ Le syndrome main-pied (surtout pour le sorafenib)
- ✓ L'HTA.
- ✓ Les dysfonctions de la fonction cardiaque ventriculaire.
- ✓ Les diarrhées.
- ✓ La fatigue (surtout pour le sunitinib)
- ✓ L'altération de la fonction thyroïdienne (surtout pour le sunitinib)

➤ Les ITK anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) [1,14,17]

- Le lapatinib : inhibiteur double de l'EGFR1 et 2 (AMM : Cancer du sein métastatique sur exprimant l'HER après double échec du trastuzumab)
- L'erlotinib et le gefitinib inhibiteur de l'EGFR1 (AMM : cancer bronchique pour les deux, cancer du pancréas pour l'erlotinib)
- Leurs principaux effets secondaires sont :

Pour le lapatinib : Diarrhée et syndrome main-pied.

Pour l'erlotinib et le gefitinib : Rash acnéiforme, fatigue et diarrhée.

D'autres drogues plus nouvelles connaissent un développement rapide tel que l'afatinib dans le cancer bronchique EFGR muté.

➤ Les ITK ciblant une anomalie moléculaire précoce ou initiale : A titre d'exemple citons :[1]

- La protéine de fusion BCR-ABL (LMC) : Imatinib
- Les mutations de KIT (récepteur du stem cell factor) (GIST) : Imatinib
- La protéine de fusion EML4-ALK (Cancer bronchique) : Crizotinib

### **3.2. Les inhibiteurs de la voie mtor (mammalian target of rapamycin) [1,18]**

Les inhibiteurs de mTOR constituent une nouvelle classe de thérapie ciblée. Ce sont des analogues de la rapamycine, connue pour ses propriétés immunosuppressives.

Ils agissent au niveau de la protéine mTOR au sein de la voie de transduction Pi3K-akt-mTOR. Actuellement, deux inhibiteurs de mTOR ont l'AMM en oncologie : le temsirolimus (AMM : cancer du rein métastatique et LMNH du manteau) et l'everolimus (AMM : cancer du rein, tumeur neuroendocrine digestive et cancer du sein en hormono-résistance secondaire)

Avec les inhibiteurs de mTOR, les effets secondaires les plus fréquents sont :

- La toxicité pulmonaire allant de la simple toux à la pneumopathie interstitielle.
- Les mucites.
- L'anémie.
- L'hyperglycémie.
- L'hypercholestérolémie.
- La toxicité cutanée à type de rash cutané et d'acné.

### **4. Les autres familles de thérapies ciblées [1,17,19]**

A ce jour, la grande majorité des thérapies ciblées est constituée par les anticorps monoclonaux et les ITK. Néanmoins, de multiples molécules ciblant les autres étapes de la transduction du signal ou encore les processus nucléaire de l'oncogénèse sont en cours de développement:

- Le ciblage du SRC
- Le ciblage RAF-MEK
- Le ciblage des protéines C
- Le ciblage nucléaire et du cycle cellulaire
- Le ciblage des mécanismes de la mitose : notamment à travers l'inhibition des Kinases Aurora impliqué dans le processus de division cellulaire.
- Le ciblage de l'immortalité : A travers l'inhibition de l'activité h TERT de la télomérase et les ligands des télomères.

- Le ciblage de la régulation épi génétique : Les deux principaux mécanismes mis en œuvre dans ce processus sont la méthylation de l'ADN et l'Acétylation de protéines histones.
- Les ciblages des interactions tumeur-stroma par des mécanismes autres que l'inhibition du VEGF : par l'inhibition des intégrines, les agents anti vasculaires, l'inhibition des métalloprotéases...
- Le blocage post-ADN : utilisant essentiellement les inhibiteurs du protéasome (Le bortezomib en est le chef de file et a déjà obtenu l'AMM entre autres dans le myélome multiple) et les oligonucléotides antisens.

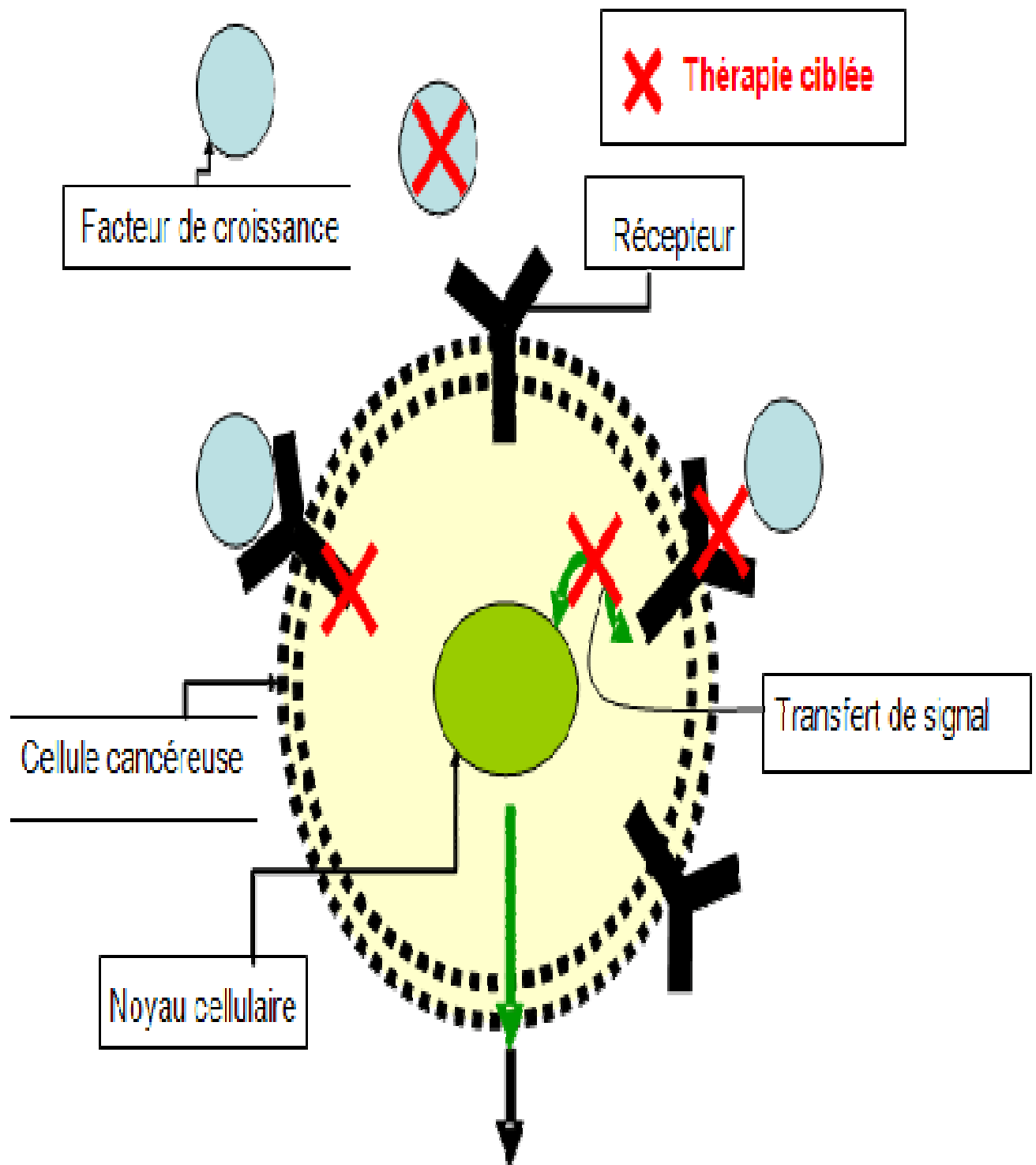
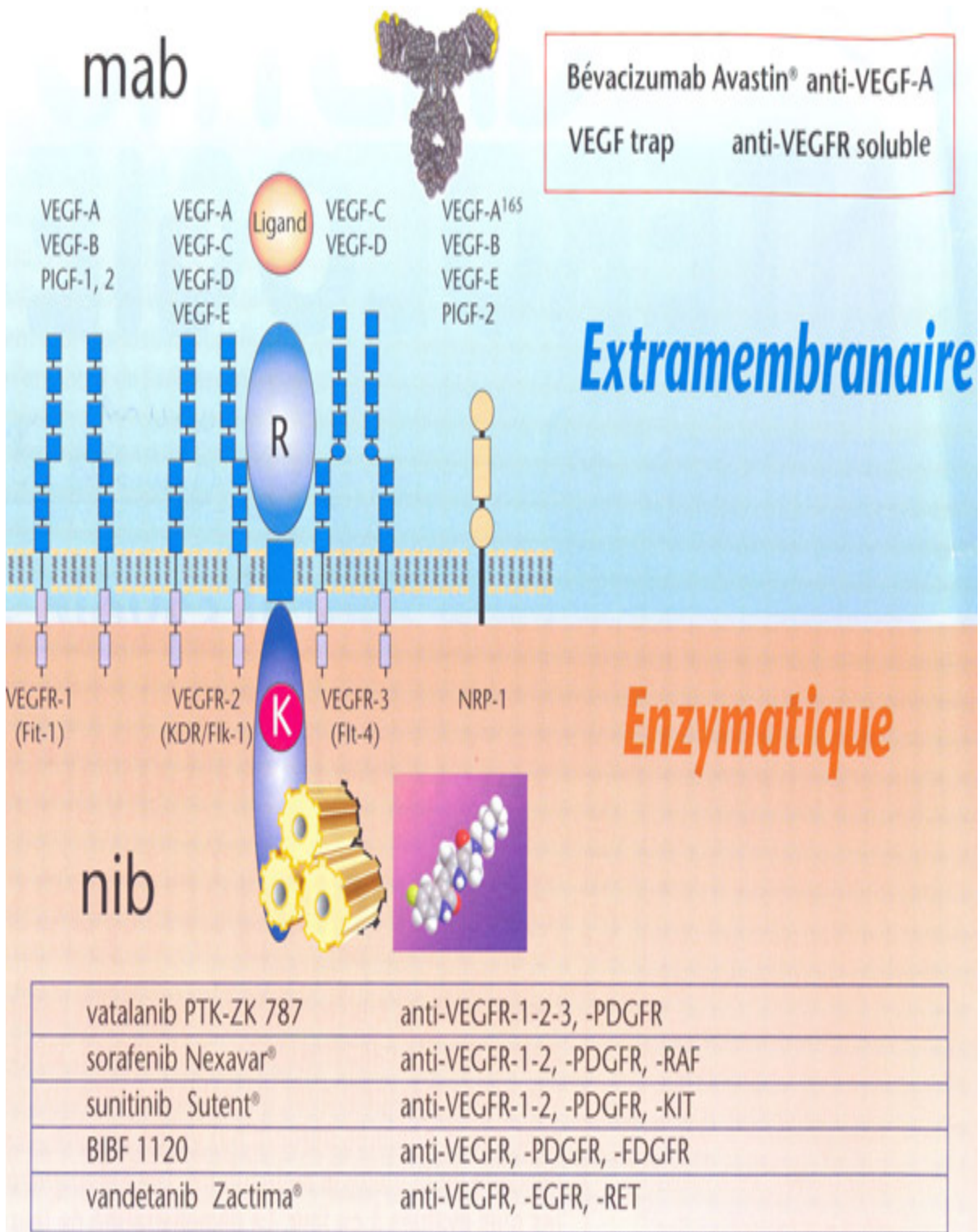


Figure 4 : Les différents niveaux d'action possible d'une thérapie ciblée (Source : Journal international de médecine)



**Figure 5 : Tableau récapitulatif des différents types d'anti-angiogéniques (Source : Journal international de médecine)**

## **D. Les caractéristiques du bevacizumab [2, 19,20]**

### **1. Famille et classe thérapeutique [2]**

- ❖ Le bevacizumab appartient à la famille des anticorps monoclonaux.
- ❖ Les anti-angiogéniques représentent sa classe thérapeutique.

### **2. Mécanisme d'action [2]**

❖ Le bevacizumab se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse comme nous l'avons décrit plus haut. Il inhibe par ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales.

- ❖ La neutralisation de l'activité biologique du VEGF a pour conséquence :
  - La régression des les vaisseaux tumoraux.
  - La normalisation des vaisseaux tumoraux restants.
  - L'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.
  - L'inhibition de la croissance tumorale.

### **3. Dénomination, composition et forme du produit [2]**

- ❖ Avastin® 25 mg/ml.
- ❖ Solution à diluer pour perfusion.
- ❖ Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle.
- ❖ Chaque ml contient 25 mg de bevacizumab.
- ❖ Chaque flacon contient respectivement 100 mg de bevacizumab dans 4 ml et 400 mg dans 16 ml, ce qui correspond à 1,4 à 16,5 mg/ml après la dilution recommandée.

Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois.

### **4. Les AMM marocaines du bevacizumab [21]**

- ❖ Le cancer colorectal métastatique : En Association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne.
- ❖ Le cancer du sein HER négatif métastatique : En association au paclitaxel ou au docetaxel, en traitement de première ligne.

❖ Le cancer bronchique : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

❖ Cancer du rein avancé et/ou métastatique : En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne.

❖ Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes ou primitif péritonéal : En association au paclitaxel-carboplatine dans les stades III ou IV non candidat à une chirurgie.

## **5. Les posologies du bevacizumab [2]**

❖ Cancer colorectal métastatique

La posologie standard est 2,5 mg/Kg/semaine toutes les 2 à 3 semaines.

❖ Cancer du sein métastatique

La posologie recommandée est 10 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les trois semaines.

❖ Cancer bronchique non à petites cellules

Le bevacizumab est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis du bevacizumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.

La posologie recommandée est 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

❖ Cancer du rein avancé et/ou métastatique

Le bevacizumab est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse.

❖ Le cancer de l'ovaire

La posologie recommandée est de 7,5mg/kg toute les trois semaines pendant 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

## **6. Les modalités d'administration [2]**

- ❖ La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes.
- ❖ Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes.
- ❖ Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.
- ❖ Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus.
- ❖ Les perfusions ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose.

## **7. Les populations particulières [2]**

- ❖ Enfants et adolescents : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et chez les adolescents. L'utilisation du bevacizumab n'est pas recommandée dans cette population, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.
- ❖ Sujets âgés : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.
- ❖ Insuffisants rénaux : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux.
- ❖ Insuffisants hépatiques : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques.

## **8. Les contre-indications [2]**

- ❖ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- ❖ Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés.
- ❖ Grossesse.

## **9. La pharmacocinétique et pharmacodynamique [2,13]**

- ❖ La pharmacocinétique du bevacizumab demeure relativement peu étudiée. Comme pour la plupart des biothérapies, son volume de distribution est faible, en raison d'un Log P défavorable et d'un poids moléculaire élevé.



❖ La clairance du bevacizumab repose essentiellement sur une dégradation protéolytique, avec semble-t-il une absence de phénomène de consommation de l'anticorps par sa cible ou « target mediated drug disposition » (TMDD).

❖ La demi-vie du bevacizumab est de 21 jours.

*But de l'étude*

## **II. But de l'étude**

Déterminer le profil des toxicités des traitements anti-angiogéniques chez les patients cancéreux marocains en pratique réelle.

## *Matériel et méthodes*

### **III. Matériel et méthodes**

#### **A.Type d'étude**

- Il s'agit d'une étude prospective, mono centrique, non-interventionnelle.

#### **B.Durée**

- L'étude a été menée du 01/01/2011 au 31/10/2012.

#### **C.Critères d'inclusion**

- Tout patient suivi pour un cancer à l'Institut National d'Oncologie avec preuve histologique et recevant un traitement anti-angiogénique antinéoplasique de type bevacizumab dans le cadre de sa prise en charge standard.

#### **D.Critères d'exclusion**

- Les patients traités dans le cadre d'un essai clinique.
- Les patients n'ayant pas reçu en partie ou en totalité leur traitement à l'Institut National d'Oncologie.

#### **E.Aspects réglementaires**

- L'étude a été validée par le comité interne de l'Institut National d'Oncologie.
- L'avis du Comité d'éthique : L'étude étant observationnelle, non interventionnelle, académique, sans conflit d'intérêt l'avis du comité d'éthique était non nécessaire au regard de la législation marocaine à la date du lancement de l'étude en 2010.
- L'exploitation et l'archivage des données : Les données personnelles sont protégées suivant les recommandations de la Commission nationale de contrôle de la protection des données à caractère personnel (CNDP)
- Les données cliniques sont conservées pour un éventuel audit clinique sous forme de données brutes et compilées.

## **F. Les aspects statistiques**

### **1. Collecte des données**

➤ La saisie des données est réalisée sur le logiciel Win hôpital : Ce logiciel est un Software hospitalier financé par la Fondation Lalla Salma pour la prévention et le traitement des cancers et conçu sur le plan médical par l'équipe du service d'oncologie médicale de l'Institut National d'Oncologie. Il s'agit, en pratique, d'un logiciel de saisie en temps réel qui permet la collecte des données démographiques, cliniques et pharmaceutiques.

➤ Les données extraites du logiciel Win hospital sont confrontées et complétées par celles provenant du dossier médical puis colligés sur un fichier Excel.

### **2. Objectifs de l'étude**

#### **2.1. L'objectif primaire**

- Déterminer les taux de toxicité spécifique du bevacizumab rapporté par patient et par nombre de cycles administrés.

#### **2.2. Les objectifs secondaires**

##### **2.2.1. Objectifs secondaires liés à la tolérance**

- Taux global d'EI rapportés au nombre de patients.
- Taux global d'EI rapportés au nombre de cycles.
- Taux d'EIS rapportés au nombre de patient.
- Taux d'EIS rapportés au nombre de cycles.
- Taux d'EISI.
- Taux d'interruption thérapeutique définitive pour cause de toxicité.
- Taux de mortalité par toxicité rapporté au nombre de patients.
- Comparer statistiquement les taux de survenue des différentes toxicités spécifiques en fonction de la localisation.

##### **2.2.2. Objectifs secondaires liés à l'efficacité thérapeutique**

- Le taux de réponse objective.
- La survie sans progression.
- La survie globale.

### **3. Le choix des paramètres**

#### **3.1. Les paramètres relatifs à la toxicité**

##### ***3.1.1. Aspect qualitatif***

Le choix s'est porté sur les toxicités relevées lors des études de développement du bevacizumab et considérées comme spécifiques à la classe des anti-angiogéniques :

- Les événements thromboemboliques veineux.
- La protéinurie.
- L'hypertension artérielle.
- L'hémorragie.
- La thrombose artérielle.
- L'insuffisance cardiaque gauche.
- La perforation gastro-intestinale.
- Le syndrome de leuco encéphalopathie postérieure.

##### ***3.1.2. Aspect quantitatif***

➤ Echelle de mesure utilisée: COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS V4.0 (CTCAE) [22]

- ✦ Date de publication: 28 mai 2009
- ✦ Editeur : National Cancer Institute (NCI) des Etats-Unis.
- ✦ Descriptif : CTCAE V4.0 est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.
- ✦ Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :
  - Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
  - Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Le grade 5 (décès) n'est pas approprié pour certains EI et n'est donc parfois pas disponible.

➤ Les grilles d'évaluation par toxicité : CF annexe numéro 1.

### **3.2. Paramètres d'évaluation de l'efficacité thérapeutique**

➤ Le taux de réponse objective

La réponse tumorale est essentiellement évaluée par l'imagerie. En cancérologie solide, les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) sont la méthode d'évaluation standard. [23]

Les paramètres du RECIST sont détaillés dans l'annexe 2.

➤ La survie sans progression

Ce paramètre correspond à la durée médiane pendant laquelle la maladie reste au moins stable à partir du moment où le traitement a été initié.

Elle est calculée à partir des courbes de Kaplan Meir.

➤ La survie globale

La survie globale est la durée médiane qui sépare l'initiation du traitement et le décès.

Elle est également calculée à partir des courbes de Kaplan Meir.

## **4. L'analyse statistique exploratoire**

### **4.1. Paramètres analysés**

- Comparaison des taux d'événements indésirables en fonction des localisations.
- Comparaison des taux d'événements indésirables sérieux en fonction des localisations.
- Comparaison des taux d'événements indésirables en fonction de la dose du bevacizumab.
- Comparaison des taux d'événements indésirables sérieux en fonction en fonction de la dose du bevacizumab.



#### **4.2. Le choix du test et expression des résultats**

Le Test exact de Fisher est un test statistique utilisé pour l'analyse des tables de contingence. Ce test est utilisé en général avec des faibles effectifs mais il est valide pour toutes les tailles d'échantillon contrairement au chi 2 test. Le choix du test a été fait en concertation avec un biostatisticien du Laboratoire de bio statistique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Les calculs à la main sont faisables pour les tables  $2 \times 2$  mais par souci de fiabilité nous avons choisi le logiciel de calcul BIO STAT-GV sous le contrôle d'un biostatisticien.

Le test de Fisher permet de calculer le p et l'odds ratio avec un intervalle de confiance de 95%.

# *Résultats*

## IV. Résultats

### A. Les données globales

#### 1. Caractéristiques démographiques et générales

- Nombre total de patients : 61 patients.
- Sex-ratio : Masculin: 29 Féminin : 32
- Age médian : 54,2 ans [33-77]
- Le nombre de patient en fonction de la localisation tumorale :

Tableau 1 : Les effectifs par localisations

Localisation	Nombre de patients	Pourcentage
Cancer du sein	12	19,7%
Cancer bronchique	14	23 %
Cancer colorectal	33	54 %
Cancer ovaire	02	3,3 %

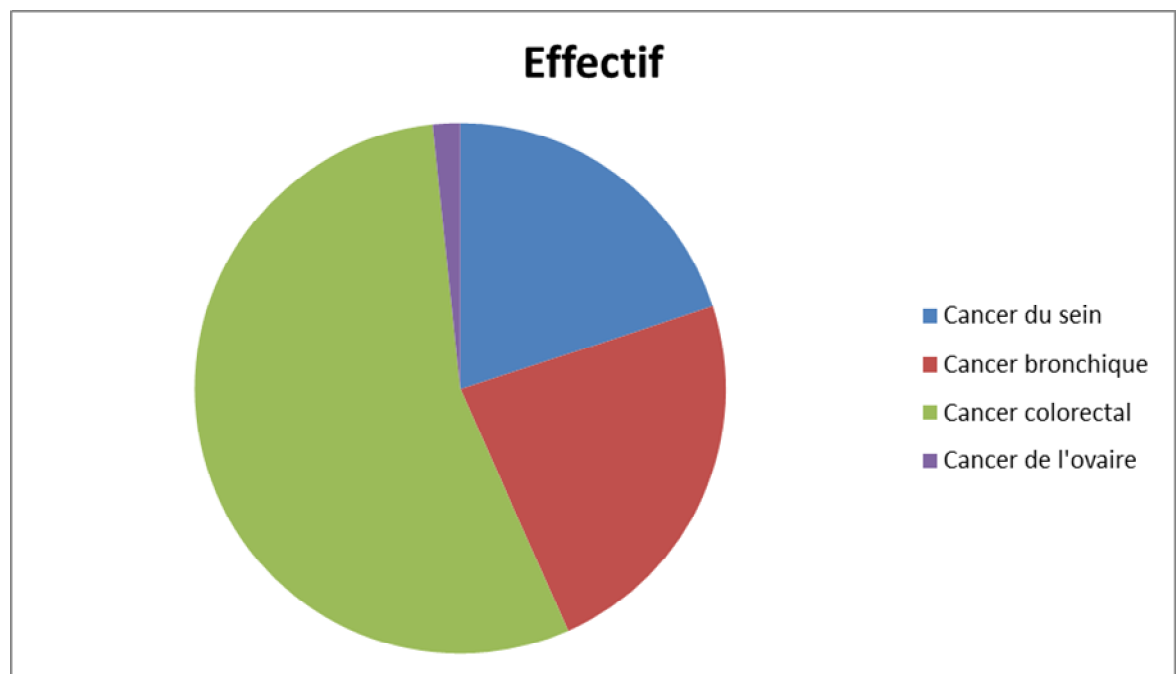


Diagramme 1 : Les effectifs par localisations

## 2. Les données thérapeutiques

- La situation thérapeutique

Tableau 2 : Les effectifs en fonction de la situation thérapeutique

Situation thérapeutique	Nombre de patients	Pourcentage
Néo adjuvant	0	0 %
Adjuvant	0	0 %
Palliative	61	100 %

- Nombre médian de cycles reçus : 8,8 cycles [1-55]
- Nombre total de cycles reçus : 533 cycles.
- Doses de bevacizumab :
  - 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
  - 10 mg/kg toutes les 3 semaines.
  - 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.
  - 5mg/kg toutes les 2 semaines.

## B. Les données par localisation

### 1. Cancer du sein

#### 1.1. Caractéristiques démographiques et générales

- Nombre de patients : 12 patients.
- Sex-ratio : Féminin 11 Masculin 1
- Age médian : 51 ans [33-72]
- Caractéristiques histologiques

**Tableau3: Les caractéristiques histologiques des patients ayant reçu le bevacizumab pour un cancer du sein.**

Type histologique	Adénocarcinome canalaire infiltrant 100%
Grade Scraff Bloom Richardson (SBR)	SBR 1 : 7% SBR 2 : 66% SBR 3 : 26%
Récepteurs hormonaux	Positifs : 64% Négatifs : 36%
Onco-proteine HER	Non surexprimé ou amplifié : 100% Surexprimé ou amplifié : 0%

➤ Stade de la maladie

- Métastatique : 100 %
- Localisé : 0%

**1.2. Les données thérapeutiques**

➤ Dose du bevacizumab : 15 mg/kg

➤ Nombre médian de cycles reçus : 14 [1-55]

➤ Lignes de traitement :

- Première ligne métastatique : 66%
- Deuxième ligne métastatique : 33%
- Troisième ligne ou au-delà : 0 %

➤ Protocoles associés

Tableau 4 : Protocoles en association avec le bevacizumab pour les cas avec cancer du sein

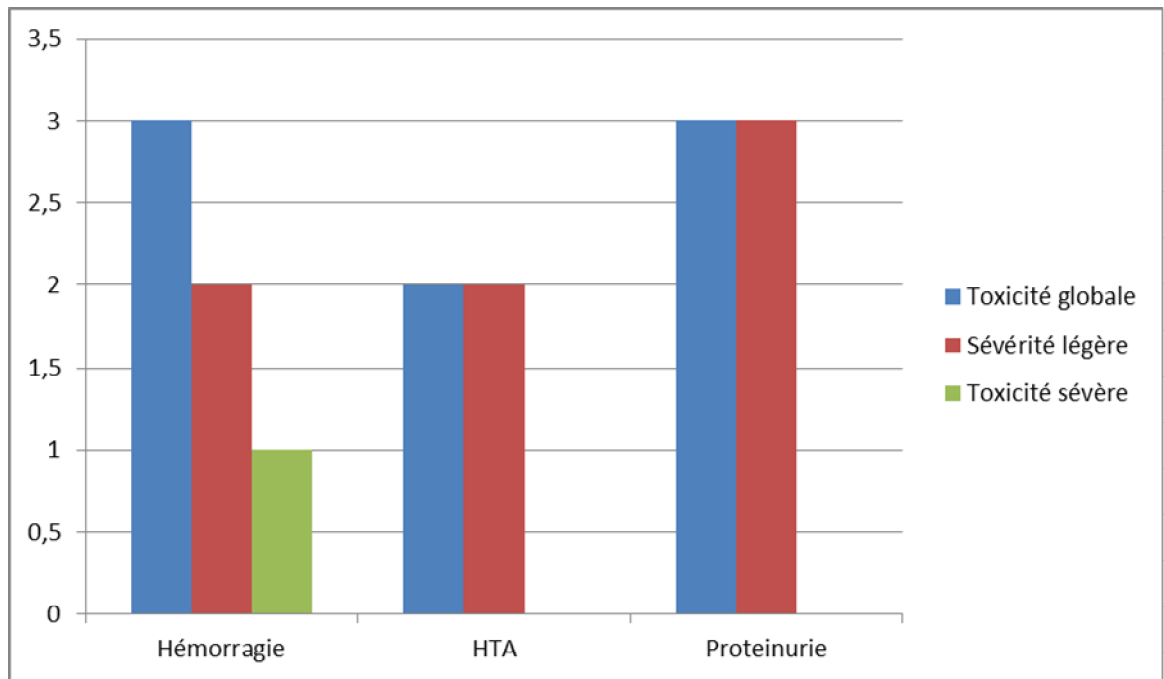
La ligne de traitement	Protocoles administrés
1 <sup>ère</sup> ligne	Monothérapie : 0% En association : ➤ Paclitaxel : 80% ➤ Capécitabine 20 % ➤ Docetaxel : 0% ➤ Vinorelbine 0% ➤ Antracyclines 0%
2 <sup>ème</sup> ligne	Monothérapie : 0% En association : ➤ Paclitaxel : 80% ➤ Capécitabine 20 % ➤ Docetaxel : 0% ➤ Vinorelbine 0% ➤ Antracyclines 0%

### 1.3. Etude des objectifs de l'étude

#### 1.3.1. Etude de l'objectif primaire

Tableau 5 : Les EI selon leurs grades

Type d'EI	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
HTA	1	1	0	0	2
Protéinurie	3	0	0	0	3
Hémorragie	2	0	1	0	3
Perforation gastro-intestinale	0	0	0	0	0
Evénement thromboembolique veineux	0	0	0	0	0
Thrombose artérielle	0	0	0	0	0
Insuffisance cardiaque gauche	0	0	0	0	0
Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure	0	0	0	0	0



**Histogramme 1 : La répartition globale des toxicités selon leur sévérité**

### ***1.3.2. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité***

- Taux global d'EI rapportés au nombre de patients : 66,6 %
- Taux global d'EI rapportés au nombre de cycles : 4,8 %
- Taux d'EIS rapportés au nombre de patient : 8,3 %
- Taux d'EIS rapportés au nombre de cycles : 0,6 %
- Taux d'EISI: 0%.
- Taux d'interruption thérapeutique définitive pour cause de toxicité : 0 %
- Taux de mortalité par toxicité rapporté au nombre de patients : 0 %

### ***1.3.3. Etude des objectifs secondaires liés à l'efficacité anti-tumorale***

#### ***1.3.3.1. Le taux de réponse***

**Tableau 6 : Les réponses thérapeutiques selon les critères RECIST**

<b>Type de réponse</b>	<b>Nombre de patient</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Réponse complète</b>	1	8,3%
<b>Réponse partielle</b>	5	41,7%
<b>Stabilité</b>	4	33,3%
<b>Progression</b>	2	16,7%

#### ***1.3.3.2. Le taux de survie sans progression***

- ❖ Médiane SSP : 11,5 mois [3-41,5]

#### ***1.3.3.3. Le taux de survie globale***

- ❖ Survie à 1 an :
  - Nombre de survivants : 6/12 patients.
  - Taux de survie à 1 an: 50%
- ❖ Survie à 2 ans :
  - Nombre de survivants : 5/12 patients.
  - Taux de survie à 2 ans : 41,6%

## **2. Cancer bronchique**

### **2.1. Caractéristiques démographiques et générales**

- ❖ Nombre de patient : 14 patients.
- ❖ Sex-ratio : Masculin: 13 Féminin : 1
- ❖ Age médian : 63 ans [54-77]
- ❖ Antécédents de tabagisme :
  - Hommes : 12/13 (92,3 %)
  - Femmes : 0/1 (0%)
- ❖ Caractéristiques histologiques :



**Tableau 7 : Les caractéristiques histologiques des patients traités pour cancer bronchique**

<b>Paramètre</b>	<b>Répartition</b>
<b>Type histologique</b>	Adénocarcinome : 14 A grandes cellules : 0 Carcinome épidermoïde : 0 Autres : 0
<b>Statut mutationnel EGFR ou ALK</b>	Non testé

❖ Stade de la maladie

- Maladie métastatique : 14/14 (100 %)
- Maladie localisée : 0/8 (0%)

**2.2. Les données thérapeutiques**

❖ Les protocoles reçus en association avec le bevacizumab

- Paclitaxel-carboplatine
  - ✓ Les doses du Paclitaxel : 200 à 220 mg/m<sup>2</sup>
  - ✓ Les doses de la carboplatine AUC 5 à 6.
  - ✓ La dose du bévacizumab : 15 mg/kg
  - ✓ La périodicité : Toutes les 3 semaines.
  - ✓ Nombre de patient : 11/14 (78,6%)
- Gemcitabine- cisplatine :
  - ✓ Les doses de la gemcitabine: 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8.
  - ✓ Les doses du cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1.
  - ✓ La dose du bévacizumab : 7,5 mg/kg
  - ✓ La périodicité : Toutes les 3 semaines.
  - ✓ Nombre de patient : 3/14 (21,4%)

❖ Médiane de cycle reçu : 5 cycles [1-12]

❖ Lignes de traitement :

- Première ligne métastatique : 13/14 soit 92,8 %
- Deuxième ligne métastatique : 1/14 soit 7,2 %
- Troisième ligne ou au-delà : Aucun patient.

❖ Protocoles associés en fonction des lignes:

**Tableau 8 : Les protocoles en association avec le bevacizumab pour les patients présentant un cancer bronchique.**

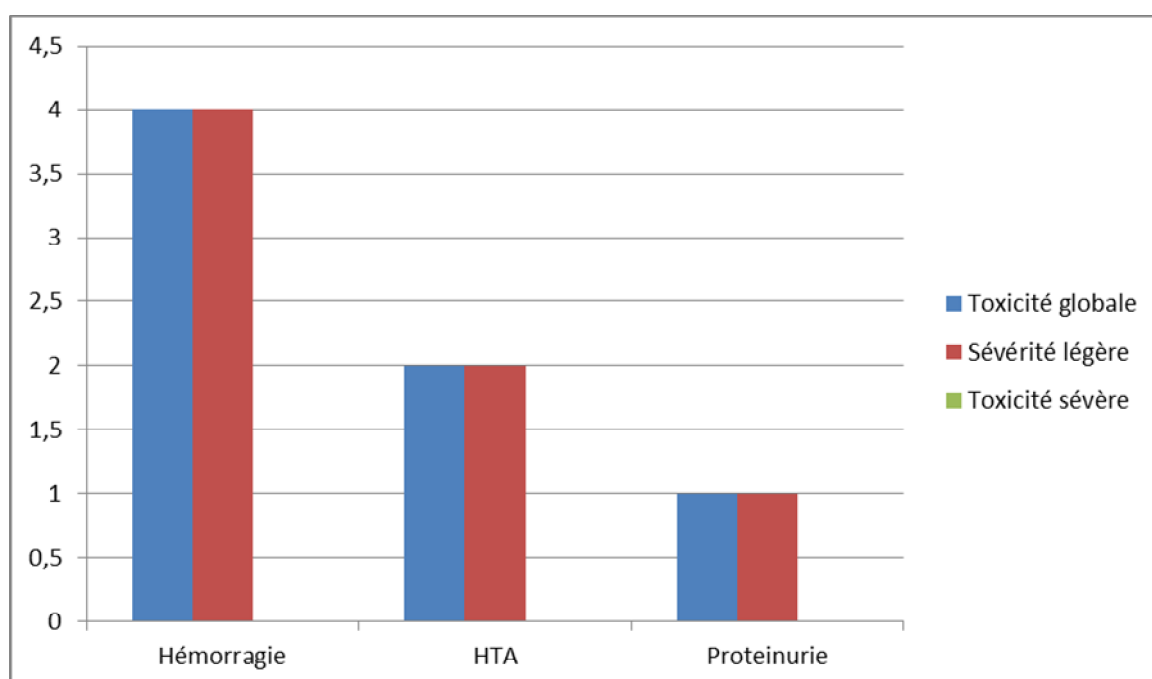
<b>La ligne de traitement</b>	<b>Protocoles administrés</b>
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	Monothérapie : 0/13 En association : 13/13 ➤ Paclitaxel-carboplatine : 11/13 ➤ Gemcitabine-cisplatine : 2/13
<b>2<sup>ème</sup> ligne</b>	Monothérapie : 0/1  En association : 1/1 ➤ Paclitaxel-carboplatine : 0 ➤ Gemcitabine-cisplatine : 1

## 2.3. Etude des objectifs de l'étude

### 2.3.1. Objectif primaire

Tableau 9 : Les toxicités survenues selon leur grade

Type d'EI	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
HTA	2	0	0	0	2
Protéinurie	1	0	0	0	1
Hémorragie	4	0	0	0	4
Perforation gastro-intestinale	0	0	0	0	0
Evénement thromboembolique veineux	0	0	0	0	0
Thrombose artérielle	0	0	0	0	0
Insuffisance cardiaque gauche	0	0	0	0	0
Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure	0	0	0	0	0



Histogramme 2 : La répartition globale des toxicités selon leur sévérité

### ***2.3.2. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité***

- ❖ Taux global d'EI rapportés au nombre de patients : 50 %
- ❖ Taux global d'EI rapportés au nombre de cycles : 10 %
- ❖ Taux d'EIS rapportés au nombre de patient : 0 %
- ❖ Taux d'EIS rapportés au nombre de cycles : 0 %
- ❖ Taux d'EISI: 0%.
- ❖ Taux d'interruption thérapeutique définitive pour cause de toxicité : 0 %
- ❖ Taux de mortalité par toxicité rapporté au nombre de patients : 0 %

### ***2.3.3. Les objectifs secondaires liés à l'efficacité anti tumorale***

#### ***2.3.3.1. Le taux de réponse objective***

**Tableau 10 : Les réponses thérapeutiques selon les critères RECIST**

<b>Type de réponse</b>	<b>Nombre de patient</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Réponse complète</b>	0	0%
<b>Réponse partielle</b>	2	14,4 %
<b>Stabilité</b>	5	35,7%
<b>Progression</b>	7	50 %

#### ***2.3.3.2. Le taux de survie sans progression***

- ❖ Médiane SSP : 6,4 mois [1-12]

#### ***2.3.3.3. Le taux de survie globale à 1 an***

- ❖ Nombre de survivants: 4/14
- ❖ Taux de survie: 28.6%

## **3. Le cancer colorectal :**

### **3.1. Caractéristiques démographiques et générales**

- ❖ Nombre de patients : 33
- ❖ Sex-ratio : Masculin : 15 Féminin : 18
- ❖ Age médian : 50 ans [35-74]
- ❖ Caractéristiques histologiques :

**Tableau 11 : Les caractéristiques histologiques des patients traités pour cancer colorectal**

Type histologique	Adénocarcinome lieberkhunien : 100%
Statut k ras	Inconnu : 30 KRAS sauvage : 2 KRAS muté : 1 Le « full RAS » n'est pas recherché en 2011

- Topographie de la tumeur primitive :

**Tableau 12: La répartition des patients selon le site du primitif**

Colon	15 (45,5%)
Rectum	18 (54,5%)

❖ Stade de la maladie

- Métastatique : 33/33 (100 %)
- La répartition de la chronologie des métastases est la suivante :
  - ✓ Métastases synchrones : 25/33.
  - ✓ Métastases métachrones : 8/33.

❖ Chirurgie de la tumeur primitive :

- Non: 22/33 (66,6%)
- Oui : 11/33 (33,3%)

**3.2. Les données thérapeutiques**

❖ Les protocoles reçus en association avec le bevacizumab :

**Tableau 13 : Les protocoles de chimiothérapie en association avec le bevacizumab pour le cancer colorectal.**

La ligne de traitement	Protocoles administrés
<b>Première ligne</b>	Monothérapie : 0/23 En association : 23/23 ➤ XELOX-Bevacizumab : 15/23 ➤ FOLFOX-Bevacizumab : 2/23 ➤ Xeliri-bevacizumab : 4/23 ➤ Folfiri- bevacizumab : 1/23 ➤ Capécitabine- bevacizumab : 1/23
<b>Deuxième ligne</b>	Monothérapie : 0/10 En association : 10/10 ➤ XELOX-Bevacizumab : 5/10 ➤ FOLFOX-Bevacizumab : 0/10 ➤ Xeliri-bevacizumab : 2/10 ➤ Folfiri- bevacizumab : 1/10 ➤ Capécitabine- bevacizumab : 2/10

❖ Doses du bevacizumab : 7.5 mg/kg toutes les 3 semaines

❖ Nombre médian de cycles reçu : 8 [2-22]

❖ Lignes de traitement :

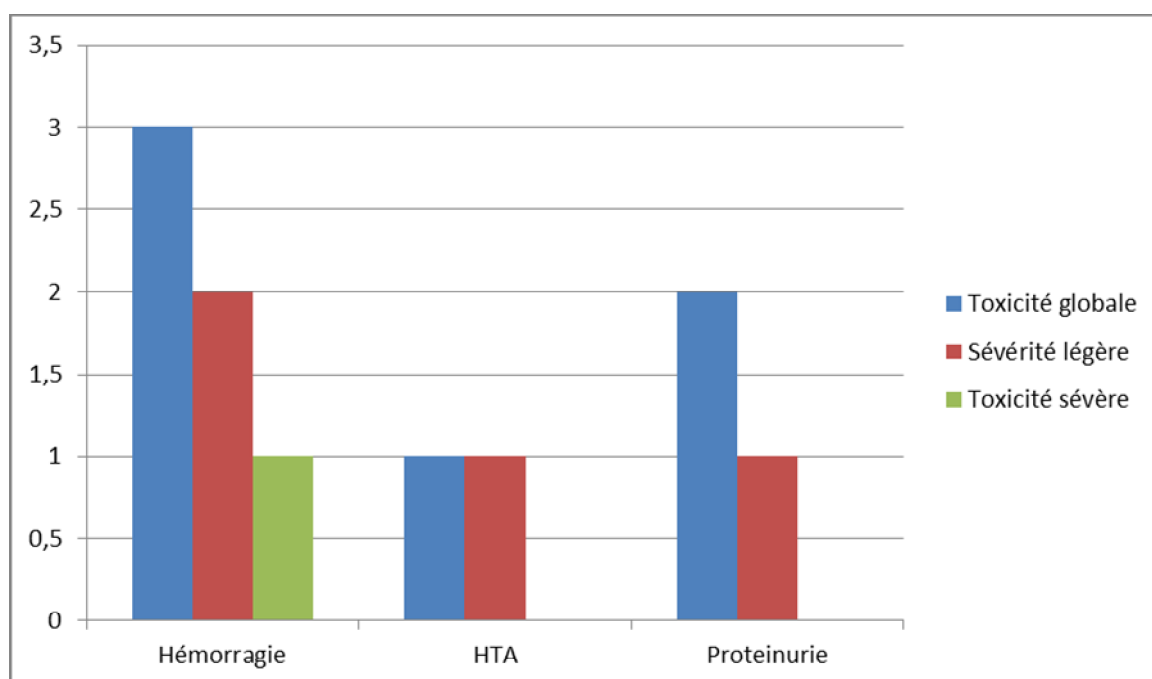
- Première ligne métastatique uniquement: 20/33
- Deuxième ligne métastatique uniquement: 6/33
- Première et deuxième ligne : 6/33
- Troisième ligne ou au-delà : 1/33

### 3.3. Etude des objectifs de l'étude

#### 3.3.1. Objectif primaire

Tableau 14 : Les EI selon leur grade

Type d'EI	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
<b>HTA</b>	1	0	0	0	1
<b>Protéinurie</b>	2	0	0	0	2
<b>Hémorragie</b>	2	0	1	0	3
<b>Perforation gastro-intestinale</b>	0	0	0	0	0
<b>Evénement thromboembolique veineux</b>	0	1	0	0	1
<b>Thrombose artérielle</b>	0	0	0	0	0
<b>Insuffisance cardiaque gauche</b>	0	0	1	0	1
<b>Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure</b>	0	0	0	0	0



Histogramme 3: La répartition globale des toxicités selon leur sévérité

### ***3.3.2. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité***

- ❖ Taux global d'EI rapportés au nombre de patients : 24,2 %
- ❖ Taux global d'EI rapportés au nombre de cycles : 3,57 %
- ❖ Taux d'EIS rapportés au nombre de patient : 6 %
- ❖ Taux d'EIS rapportés au nombre de cycles : 1,5 %
- ❖ Taux d'EISI: 0 %
- ❖ Taux d'interruption thérapeutique définitive pour cause de toxicité : 14,28 %
- ❖ Taux de mortalité par toxicité rapporté au nombre de patients : 0 %

### ***3.3.3. Les objectifs secondaires liés à l'efficacité anti tumorale***

#### ***3.3.3.1. Le taux de réponse objective***

**Tableau 15 : Les réponses thérapeutiques selon les critères RECIST**

<b>Type de réponse</b>	<b>Nombre de patient</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Réponse complète</b>	0	0 %
<b>Réponse partielle</b>	13	39,4 %
<b>Stabilité</b>	10	30,3 %
<b>Progression</b>	10	30,3 %

#### ***3.3.3.2. Le taux de survie sans progression (SSP)***

- ❖ Médiane SSP: 8 mois [2-16]

#### ***3.3.3.3. Le taux de survie globale à 2 ans***

- ❖ Nombre de survivants: 10/33 patients.
- ❖ Taux de survie: 30,3 %

## **4. Cancer de l'ovaire**

- ❖ Nombre de patiente : 2
- ❖ Cas numéro 1 :
  - Stade au diagnostic: IV (Initialement réséqué avec résidu macroscopique)
  - Protocole reçu : gemcitabine 1g/m<sup>2</sup> J1 J8 + bevacizumab 15 mg/Kg
  - Nombre de cycle reçu : 2



- Toxicité relevée : Perforation intestinale (après 2ème cycle)
  - Evolution : Décès toxique.
- ❖ Cas numéro 2 :
- Stade au diagnostic: IV (Initialement réséqué avec résidu macroscopique)
  - Protocole reçu : gemcitabine 1g/m<sup>2</sup> J1 J8 + bevacizumab 15 mg/Kg
  - Nombre de cycle reçu : 3
  - Toxicité relevée : Aucune
  - Evolution : Perdue de vue.

## C. Les résultats globaux compilés

### 1. Les EI en fonction du grade

Tableau 16 : Les EI en fonction de leur grade.

Type d'EI	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Pourcentage
HTA	4	1	0	0	5	8.2 %
Protéinurie	6	0	0	0	6	9.3 %
Hémorragie	8	0	2	0	10	16,3%
Perforation gastro-intestinale	0	0	0	1	1	1,6%
Evénement thromboembolique veineux	0	1	0	0	0	1,6 %
Thrombose artérielle	0	0	0	0	0	0%
Insuffisance cardiaque gauche	0	0	1	0	1	1,6%
Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure	0	0	0	0	0	0%

## 2. Les EI en fonction de la localisation tumorale

Tableau17 : Récapitulatif des EI en fonction des localisations tumorales

EI	Cancer colique	Cancer du sein	Cancer bronchique	Cancer de l'ovaire
HTA	1	2	2	0
Protéinurie	2	3	1	0
Hémorragie	3	3	4	0
Perforation	0	0	0	1
ICG	1	0	0	0
Thrombose	1	0	0	0

## 3. Les EIS en fonction de la localisation tumorale

Tableau18 : Récapitulatif des EIS en fonction des localisations tumorales

EI	Cancer colique	Cancer du sein	Cancer bronchique	Cancer de l'ovaire
HTA	0	0	0	0
Protéinurie	0	0	0	0
Hémorragie	1	1	0	0
Perforation	0	0	0	1
ICG	1	0	0	0
Thrombose	0	0	0	0

## 4. Calcul des paramètres de l'étude

### 4.1. Les paramètres bruts

- Taux global d'EI rapportés au nombre de patients : 24,2 %
- Taux global d'EI rapportés au nombre de cycles : 2,85 %
- Taux d'EIS rapportés au nombre de patient : 4,91 %
- Taux d'EIS rapportés au nombre de cycles : 1,42 %
- Taux d'EISI: 0%.
- Taux d'interruption thérapeutique définitive pour cause de toxicité : 1,42 %
- Taux de mortalité par toxicité rapporté au nombre de patients : 1,6%

## 4.2. Analyse et détails des EIS

- Un cas de perforation intestinale chez une patiente suivie pour une tumeur de l’ovaire stade IV en rechute après 2 cycles de bevacizumab en association avec la gemcitabine.
- Un cas d’insuffisance cardiaque gauche.
- Deux cas d’hémorragie digestive :
  - Un cas de rectorragies chez un patient suivi pour une tumeur rectale.
  - Un cas de diarrhée sanglante et de rectorragies chez une patiente suivie pour un cancer du sein.

## 4.3. Analyse et détails des décès toxiques

- Le décès a été constaté chez une patiente suivie pour une tumeur de l’ovaire stade IV en rechute.
- Il semble en rapport avec un tableau de perforation intestinale survenu après deux cycles de Bevacizumab en association avec la gemcitabine.

## D. Analyse statistique exploratoire

### 1. Comparaison des taux d’EI entre les différentes localisations.

❖ Données comparées

Tableau19 : Les données utilisées pour la comparaison statistique du taux d’EI en fonction de la localisation.

Localisation	Nombre de patients ayant présenté un EI	Nombre total de patients
Colon	8	33
Sein	8	12
Poumon	7	14

❖ La valeur p (p-value) du test est 0.045

❖ Interprétation : Il existe une différence statistiquement significative en ce qui concerne les EI entre le cancer du sein d’une part et les autres cancers d’autre part.

## 2. Comparaison des taux d'EIS entre les différentes localisations.

- ❖ Les données comparées

Tableau 20 : Les données utilisées pour la comparaison statistique du taux d'EIS en fonction de la localisation.

Localisation	Nombre de patients ayant présenté un EI sérieux	Nombre total de patients
Colon	2	33
Sein	1	12
Poumon	0	14

- ❖ La valeur p (p-value) du test est 0.50.
- ❖ Interprétation : Pas de différence significative pour la survenue d'EI sérieux entre les trois principales localisations.

## 3. Comparaison des taux d'EI entre les différentes doses du bevacizumab

- ❖ Les données comparées

Tableau 21 : Les données utilisées pour la comparaison statistique du taux d'EI en fonction de la dose du bevacizumab.

Localisation	Nombre de patients ayant présenté un EI	Nombre total de patients
Dose < ou égale à 7,5 mg/kg	8	36
Dose > ou égale à 10 mg/kg	16	25

- ❖ La valeur p (p-value) du test est 0.001
- ❖ Interprétation : La survenue d'EI est statistiquement plus fréquente pour les doses du bevacizumab supérieures à 10mg/kg.

#### 4. Comparaison des taux d'EIS entre les différentes doses du bevacizumab

Tableau 22 : Les données utilisées pour la comparaison statistique du taux d'EIS en fonction de la dose du bevacizumab.

Localisation	Nombre de patients ayant présenté un EI sérieux	Nombre total de patients
Dose < ou égale à 7,5 mg/kg	2	36
Dose > ou égale à 10 mg/kg	1	25

❖ La valeur p (p-value) du test est 1

❖ Interprétation : Pas de différence significative pour la survenue d'EI sérieux en fonction de la dose du bevacizumab.

# *Discussion*

## V. Discussion

### A. Rappel sur les études pivots du bevacizumab

#### 1. Cancer colorectal métastatique [2, 24, 25, 26]

La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées, contrôlées, associant le bevacizumab à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine.

- Essai Saltz: Administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines [2, 24].

- Essai Hurvitz : Administration hebdomadaire de 5-fluorouracile en bolus/ acide folinique (5-FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park). [2, 25]

- Essai Kabinavar : Administration hebdomadaire de 5-FU/ AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. [2, 26]

Trois études supplémentaires ont été conduites avec du bevacizumab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : en traitement de première ligne (NO16966), de seconde ligne chez des patients n'ayant pas été traités au préalable avec du bevacizumab (E3200) et de seconde ligne chez des patients ayant été traités au préalable avec du bevacizumab en première ligne et chez lesquels la maladie a progressé (ML18147).

L'étude de Saltz est celle qui a permis d'obtenir l'AMM. Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, évaluant le bevacizumab en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Huit cent treize patients ont été randomisés pour recevoir soit IFL + placebo (groupe 1), soit IFL + bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5 FU en bolus/AF + Bevacizumab (groupe 3). L'inclusion dans le groupe 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole, lorsque la tolérance du bévacizumab associé au schéma IFL a été établie et jugée acceptable. Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la durée de survie

globale. L'association bévacizumab + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale. Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients prédéfinies en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique. [24]

## **2. Cancer du sein métastatique [2, 27, 28]**

Deux larges études de phase III avaient pour objectif d'évaluer l'effet du bevacizumab en association à deux chimiothérapies distinctes, avec comme critère principal : la survie sans progression. Une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la PFS a été observée dans chacune des deux études.

Les résultats de PFS pour chaque chimiothérapie de l'indication sont résumés ci-dessous :

- Etude E2100 (paclitaxel) : augmentation de la médiane de PFS de 5,6 mois, risque relatif 0,421 ( $p < 0,0001$ , IC 95% : [0,343 ; 0,516]) [28]
- Etude Ribbon 1 (capécitabine) : augmentation de la médiane de PFS 2,9 mois, risque relatif 0,69 ( $p = 0,0002$ , IC 95% : [0,56 ; 0,84]) [27]

Il est néanmoins indispensable de signaler que l'apport du bévacizumab dans le cancer du sein est largement controversé. Il existe d'autres essais thérapeutiques pour lesquelles les résultats étaient négatifs notamment l'essai Avado qui a comparé l'adjonction du bevacizumab à une chimiothérapie à base de docetaxel. [27]

## **3. Cancer bronchique non à petites cellules [29, 30]**

La tolérance et l'efficacité du bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, ont été étudiées dans les études E4599 et AVAIL. Un bénéfice sur la survie globale a été démontré dans l'étude E4599 avec le bévacizumab à la posologie de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. L'étude Avail a démontré que les posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines augmentent de la même manière la survie sans progression et le taux de réponse objective. [29, 30]

L'étude E4599 est une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant le bevacizumab en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé (stade III b avec épanchement pleural malin), métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde. Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie à



base de sels de platine (perfusion IV de paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> et de carboplatine AUC 6,0) (PC) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant 6 cycles maximum de PC, en association avec le bevacizumab à la dose de 15 mg/kg en perfusion IV le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. A l'issue de 6 cycles complets de chimiothérapie carboplatine / paclitaxel ou en cas d'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bevacizumab + carboplatine / paclitaxel ont continué à recevoir le bevacizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Un total de 878 patients a été randomisé dans les 2 groupes. L'objectif principal de l'étude était la durée de survie avec un bénéfice significatif de 2 mois en faveur du bras avec bevacizumab.

L'étude AVAIL est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant le bevacizumab en association au cisplatine et à la gemcitabine versus placebo en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade III b avec métastases ganglionnaires supraclaviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression, les objectifs secondaires comprenaient la durée de la survie globale. L'objectif primaire a été atteint. [29, 30]

#### **4. Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif [31, 32]**

L'efficacité et la tolérance du bévacizumab, en traitement de première ligne chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, ont été étudiées dans deux essais de phase III (GOG-0218 et ICON7) qui évaluaient l'effet de l'ajout du bevacizumab à la carboplatine et au paclitaxel comparé à un traitement de chimiothérapie seul.

L'étude GOG-0218 est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, à trois bras, évaluant l'effet de l'ajout du bevacizumab à un traitement de chimiothérapie approuvé (carboplatine et paclitaxel) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV). Un total de 1873 patientes a été randomisé en trois bras dont deux avec du bevacizumab (En association avec la chimiothérapie ou en maintenance). Le critère principal était la survie sans progression (PFS) basée sur l'évaluation de la progression de la maladie par les investigateurs, à partir de scanners, du taux du marqueur CA 125 ou d'une détérioration symptomatique durant le protocole.

L'objectif principal d'amélioration de la PFS a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul, ont eu une amélioration statistiquement significative de la PFS, comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule en première ligne. Aucun bénéfice cliniquement pertinent en PFS n'a été observé chez les patientes ayant reçu du bevacizumab en association à la chimiothérapie et n'ayant pas continué à recevoir du bevacizumab seul.

L'étude ICON7 est une étude de phase III, à deux bras, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert comparant l'effet de l'ajout du bevacizumab à l'association carboplatine plus paclitaxel chez des patientes, atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de stade FIGO I ou IIA (Grade 3 ou histologie à cellules claires uniquement ; n=142), ou de stade de FIGO IIB – IV (tous les grades et tous les types histologiques ; n=1386), après chirurgie. Un total de 1528 patientes a été randomisé, en proportion égale, dans les deux bras avec ou sans bevacizumab. La plupart des patientes étaient de stade FIGO III (68 % dans les deux bras), puis 13 % et 14 % de stade FIGO IV, 10 % et 11 % de stade FIGO II et 9 % et 7 % de stade FIGO I. La majorité des patientes de chaque bras de traitement (74 % et 71 %) avaient des tumeurs primaires peu différenciées (Grade 3) lors de la randomisation. L'incidence de chaque sous-type histologique du cancer épithélial de l'ovaire était similaire entre les deux bras de traitement ; 69 % des patientes dans chaque bras de traitement avaient un adénocarcinome de type histologique séreux. Le critère principal était la survie sans progression (PFS), évaluée par les investigateurs selon RECIST. L'objectif principal d'amélioration de la PFS a été atteint. Les patientes ayant reçu du bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association à la chimiothérapie et ayant continué à recevoir du bevacizumab seul pendant 18 cycles au maximum, ont eu une amélioration de la PFS statistiquement significative comparée aux patientes traitées par chimiothérapie seule (carboplatine et paclitaxel) en première ligne.

## **5. Le cancer rénal à cellules claires [34, 35]**

Le bevacizumab en association à l'interféron alfa-2a en traitement de première ligne du cancer du rein avancé et /ou métastatique (AVOREN) : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance du bevacizumab en association à l'interféron (IFN) alfa-2a comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du cancer rénal à cellules claires métastatiques. Les 649 patients randomisés (641 traités) avaient un score de performance KPS (Karnofsky Performance Status)  $\geq 70$  %, et ne présentaient aucune métastase du SNC, ni dysfonctionnement organique. L'addition du

bevacizumab à l'IFN alpha-2a a significativement augmenté la survie sans progression et le taux de réponse tumorale objective.

## **B. Discussion analytique de la littérature internationale**

Les événements indésirables liés au bevacizumab font partie d'un profil de toxicité dite de classe. Autrement dit, ils sont globalement spécifiques aux anti-angiogéniques.

Cette toxicité a été particulièrement bien étudiée comme objectif secondaire des études randomisées pivots qui ont permis l'obtention des AMM dans les diverses localisations et que nous avons décrit plus haut.

Nous proposons, à travers une revue de la littérature, de discuter les toxicités de façon transversale indépendamment des localisations tumorales tout en mettant l'accent sur les particularités de chacune des AMM du bévacizumab.

### **1. Les perforations gastro-intestinales [2, 35, 36]**

Le bevacizumab a été associé de façon significative à la survenue de perforations gastro-intestinales (PGI). Les PGI ont été rapportées de façons quasi-constantes dans les essais cliniques avec une incidence sensiblement variable :

- inférieure à 1 % dans le cancer du sein métastatique et le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde. [2]
- Atteignant les 2,0 % dans le cancer du rein métastatique et le cancer de l'ovaire en première ligne de traitement.[2]
- Avec un maximum de 2,7% dans le cancer colorectal métastatique.

Environ un tiers ces perforations ont eu une évolution fatale soit près de 0,2 à 1 % de l'ensemble des patients.

La clinique varie en fonction de la sévérité et de la topographie de la perforation. Allant de la présence d'un croissant gazeux à la radiographie abdominale sans préparation, avec résolution spontanée à la perforation intestinale avec péritonite et décès fatal.

Il semblerait que l'existence d'une inflammation préexistante au sein de la cavité péritonéale (Ulcère, nécrose tumorale, diverticulite...) majore le risque de PGI. Néanmoins ce constat émanant de cas cliniques doit d'être confirmé par des études plus solides.

Notons, par ailleurs, qu'il existe deux types différents de PGI :

- Les perforations au niveau de la tumeur.
- Les perforations en amont de la tumeur.

## **2. Les fistules [2, 37, 38, 39]**

Le bevacizumab a été associée à une majoration du risque de survenue de fistule.

Dans ce sens, l'incidence rapportée dans les études randomisées et les études post-AMM varie en fonction des localisations:

- Environ 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique et pour cancer de l'ovaire. [2]
- Contre un taux inférieur à 1% constaté dans les autres types de cancers. [2]

Les fistules les plus fréquentes sont des fistules digestives. D'autres types de fistules (broncho-pleurale, urologique, génitale ou biliaire) ont été rapportés mais de façon beaucoup plus rare ( $\geq 0,1$  % à  $<1$  %) [2]

Lorsqu'elles surviennent, ces fistules apparaissent dans les six premiers mois en général.

## **3. Les retards de cicatrisation des plaies [2, 39, 40]**

Il faut rappeler que le VEGF joue de manière physiologique un rôle majeur dans les processus de cicatrisation et de réparation tissulaire. L'inhibition du VEGF retarde ainsi la cicatrisation des plaies. Ce constat émanant des études de phase I et II, a poussé les investigateurs à exclure de leurs études les patients ayant subi un acte chirurgical majeur dans les 28 derniers jours. Néanmoins, la nécessité d'intervenir chirurgicalement en urgence chez le patient sous bevacizumab ne peut jamais être écartée ni dans les essais cliniques ni dans la pratique courante surtout pour les cancers colorectaux.

En pratique, malgré l'exclusion des patients récemment opérés, il a été noté des taux variables mais non négligeables de problèmes de cicatrisation cutanée (plaie) et viscérale (lâchage anastomotique)

Ainsi les taux rapportés pour toutes les localisations confondues avoisinent 1 à 2 %. Notons tout de même, que cette incidence atteint 10 à 20 % chez les patients opérés durant une phase de traitement actif par bévacizumab.

#### **4. L'hypertension artérielle [2, 41, 42, 43, 44,45]**

L'HTA a été observée jusqu'à 42,1 % des patients traités par bévacizumab contre environ 14% des patients des groupes témoins.

Une HTA de Grade 3 ou 4 est survenue chez 0,4 à 17,9 % des cas. A l'extrême, une crise hypertensive (HTA grade 4) est survenue chez presque 1 % des patients sous bévacizumab contre un maximum de 0,2 % chez les patients traités par la chimiothérapie exclusive.

Le pronostic des HTA sous bévacizumab est globalement favorable. Seuls de rares cas fatals d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés.

Il est utile de préciser, qu'un antécédent d'HTA contrôlée ne constitue pas une contre-indication au traitement par le bévacizumab.

#### **5. La protéinurie [2, 44, 45, 46, 47]**

Le VEGF joue un rôle primordial dans l'entretien de l'appareil glomérulaire.

L'incidence de la protéinurie dans les essais cliniques a été rapportée de façon très hétérogène avec des taux variant de 0,7 à 38 %.

Dans la grande majorité des cas, la protéinurie correspondait une présence transitoire et asymptomatique de traces de protéines dans les urines (grade 1). Les formes sévères représentaient respectivement jusqu'à 8,1% pour les grades 3 et 1,4% pour les grades 4 (Syndrome néphrotique)

Cette protéinurie, sauf exception, n'est pas accompagnée par une altération de la fonction rénale et débouche rarement sur un arrêt définitif du traitement.

#### **6. Les hémorragies [2, 48, 49]**

Toutes localisations confondues, l'incidence globale des accidents hémorragiques de grade 3-4 sous bévacizumab est comprise entre 0,4 et 6,5 % contre un maximum de 2,9 % dans les groupes témoins.

La plupart des hémorragies sont tumorales. Il faut citer en particulier les hémoptysies graves parfois cataclysmiques observées principalement dans les études menées chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Le principal facteur de risque est l'histologie épidermoïde. Ce sous-type a, d'ailleurs, rapidement été exclu des essais cliniques et représente une contre-indication formelle au traitement par le bévacizumab. D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence lors des analyses multi variées. Citons à ce titre, la préexistence d'une hémoptysie, l'existence d'une excavation tumorale et le siège proximale de la tumeur.

De façon spécifique au cancer bronchique, les hémoptysies ont été observés avec une fréquence avoisinant 9 % chez les patients traités par bévacicumab plus chimiothérapie, comparativement une incidence de 5 % dans les bras « chimiothérapie seule ». Les formes sévères ont atteint 2,3 % des patients traités sous bévacicumab contre moins de 1 % dans le bras chimiothérapie exclusive. Fait important à savoir, 66% des hémoptysies de grade 4 ont une issue fatale.

D'autres types d'hémorragies associées à la tumeur ont été rapportés dans les essais thérapeutiques :

- Les hémorragies gastro-intestinales de type les rectorragies et/ou mélaenas chez les patients atteints d'un cancer colorectal.
- Les hémorragies du système nerveux central (SNC) sur métastases cérébrales. A ce titre, il faut signaler que la survenue des hémorragies du SNC chez les patients traités par bevacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective. Par contre l'exploitation rétrospective des résultats définitifs de 13 essais randomisés a montré que 3 patients sur 91 (soit 3,3 %) traités par bévacicumab et atteints de métastases cérébrales ont présenté une hémorragie du SNC (toutes de grade 4), comparé à 1 patient sur 96 (1 %) non traité par bévacicumab. Dans deux études ultérieures menées chez des patients présentant des métastases cérébrales traitées (incluant environ 800 patients), au moment de l'analyse intermédiaire de tolérance, 1 patient sur 83 (soit 1,2 %) traité par bévacicumab a présenté une hémorragie du SNC de grade 2.
- A l'opposé, 50% des patients environ peuvent présenter des hémorragies muqueuses de type épistaxis en grande majorité de grade 1 d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant spontanément et qui n'imposent aucune modification du traitement par bévacicumab.

## **7. Les événements thromboemboliques**

### **7.1. Les thromboses et embolies artérielles [2, 50, 51, 52]**

Une augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques artériels a été rapportée chez les patients traités par bevacizumab. Ces incidents regroupent les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde et les accidents ischémiques transitoires.

Leur incidence globale a atteint 3,8 % dans les groupes contenant le bévacizumab comparé à 1,7 % au maximum dans les groupes témoins. Issue fatale a concerné 0,8 % des patients recevant le bévacizumab contre 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule.

Parmi ces incidents, les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,3 % des patients sous bévacizumab comparé à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Les infarctus du myocarde ont été rapportés chez 1,4 % des patients traités par bévacizumab associé à une chimiothérapie comparé à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule.

### **7.2. Les accidents thromboemboliques veineux [2, 53, 54]**

Cette catégorie d'effets indésirables regroupe les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires et les thrombophlébites.

L'incidence de ce type d'événements relevée dans essais cliniques a été comparable entre les patients recevant le bévacizumab en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Par contre, les formes sévères étaient plus représentées. Ainsi pour les grades 3 et 4, un taux de 7,8 % a été retrouvé chez les patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, contre 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule. De même, il a été noté une majoration du risque pour les patients ayant déjà des antécédents thromboemboliques veineux.

### **8. Les insuffisances cardiaques congestives [2, 55, 56, 57]**

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est un effet connu mais rare du bévacizumab. Il a été retrouvé avec une incidence plus marquée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique probablement en rapport avec l'exposition préalable aux anthracyclines et à la radiothérapie

Dans une méta-analyse des quatre études de phase III ( E2100, AVADO, RIBBON1 et RIBBON2) dans le cancer du sein métastatique réalisée suite à une controverse sur la balance bénéfice-risque pour le bévacizumab dans le cancer du sein, une ICC de Grade 3 (NCI-CTCAE v.3) a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par bévacizumab en association à la chimiothérapie comparé à maximum de 0,9 % dans les groupes témoins.

## **9. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) [2, 58]**

Le SEPR, trouble neurologique rare, a été signalé chez certains patients traités par bévacizumab.

Sa symptomatologie est non spécifique et peut inclure des céphalées, des troubles de conscience, des signes de focalisation avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale (Imagerie par résonance magnétique préférentiellement).

Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'avaient pas eu de confirmation radiologique par IRM.

## **10. Les autres toxicités exceptionnelles [2, 58]**

- Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion.
- Anomalies biologiques transitoires.

## **C. Discussion de la série**

### **1. Discussion des paramètres généraux**

#### **1.1. Type de l'étude**

Le choix d'une étude prospective pour observer les toxicités du bevacizumab en condition de pratique clinique réelle est un point fort de l'étude. L'autre argument positif de l'étude est la disponibilité d'un logiciel qui impose la saisie en temps réel des paramètres thérapeutiques et qui permet de fournir directement sur support Excel des données sur les modalités thérapeutiques (protocoles, nombre de cycle, date des cycles...)

Néanmoins, il s'agit d'une étude non comparative rendant difficile de contrôler le biais de la sélection des patients.

#### **1.2. Effectif**

L'étude a colligé 61 patients sur une durée de 22 mois. Cet effectif est plutôt comparable à celui des phases II, par contre les études observationnelles internationales multicentriques rapportent en général effectif beaucoup plus fourni.

La revue de la littérature sur le moteur pubmed/medline ne retrouve aucune série africaine ou arabe portant sur la toxicité du bevacizumab. Le caractère onéreux de ce médicament explique la faible expérience des pays en voie de développement dans sa prescription et son maniement.



### 1.3. Localisations

La répartition de localisations traitées sur le plan qualitatif est en cohérence avec les AMM obtenues par le bevacizumab et l'épidémiologie nationale.

## 2. Discussion des résultats de l'étude

### 2.1. Discussion de l'objectif primaire

Tableau 23 : La comparaison des taux d'EI relevés dans notre série avec la littérature internationale

Type de toxicité	Pourcentage dans notre étude	Pourcentage dans la littérature internationale
<b>HTA</b>	8,2 %	Minimum : 0,4 % Maximum : 17,9 %
<b>Protéinurie</b>	9,8 %	Minimum : 0,7 % Maximum : 38 %
<b>Hémorragie (hors épistaxis)</b>	2,94%	Minimum : 0,4 % Maximum : 6,5%
<b>Perforation gastro-intestinale</b>	1,6 %	Minimum : 1 % Maximum : 2,7 %
<b>Événement thromboembolique veineux</b>	1,6 %	Minimum : 0 % Maximum : 6,7%
<b>Thrombose artérielle</b>	0%	Minimum : 0 % Maximum : 3,8 %
<b>Insuffisance cardiaque gauche</b>	1,6 %	Minimum : 0 % Maximum : 3,5%
<b>Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure</b>	0 %	Minimum : 0 % Maximum : < 1 %

Tous les paramètres de tolérance étudiés cadrent avec les fourchettes retrouvées dans la littérature et détaillées dans le chapitre précédent.

Cette concordance entre les résultats de notre étude et la littérature est probablement témoin

- Du respect stricte des recommandations internationales en termes d'indications et de contre indications.

- Du diagnostic précoces et de la prise en charge adéquate des effets indésirables

## **2.2. Discussion des objectifs secondaires**

### ***2.2.1. Objectifs secondaires liés au profil de toxicité:***

❖ Taux d'EIS :

- Sur le plan qualitatif: Les trois EIS retrouvés (perforation intestinale, insuffisance cardiaque gauche, rectorragies) sont des toxicités parfaitement connues du bévacizumab.
- Rapporté à l'effectif de l'étude, le taux d'EIS est parfaitement en concordance avec les taux retrouvés dans la littérature (Voir tableau)
- Néanmoins, il faut mettre l'accent sur le cas de perforation intestinale avec issue fatale pour l'unique patiente traitée pour une tumeur ovarienne par bévacizumab. Après analyse rétrospective, il semble que cette patiente ne présentait aucune contre-indication à la prescription du bévacizumab. Seule, la forte masse tumorale intra-abdominale semble représenter, à postériori, un facteur de risque.

❖ Taux d'EISI : Aucun cas n'a été retrouvé dans notre étude confirmant le fait que la toxicité de classe des anti-angiogéniques est actuellement bien cernée.

❖ Le taux d'interruption thérapeutique suite à un EI:

❖ Les trois patients présentant une toxicité sévère et/ou grave ont bénéficié d'un arrêt du bevacizumab en adéquation avec les recommandations de la littérature et des règles de bonne pratique.

❖ Taux de décès toxique rapporté au nombre de patients :

L'analyse de ce paramètre doit être rapportée à son étiologie. Le seul décès rapporté a été la conséquence d'une perforation intestinale. Ce tableau aigu a été pris en charge dans une clinique privée de Rabat par le chirurgien qui avait initialement opéré la patiente.

Les données de la littérature pré et post AMM mentionnent qu'un tiers des perforations sous bévacizumab a effectivement une issue fatale.

### 2.2.2. Objectifs secondaires liés à l'efficacité thérapeutique

Les effectifs de patients rapportés pour chaque localisation ne permettent pas une comparaison sérieuse avec la littérature. Néanmoins, les taux de réponse objective et de survie rapporté par notre étude sont en concordance avec ceux relevé dans les essais cliniques internationaux.

## **D.Recommandations pour l'amélioration du profil de toxicité du bévacizumab**

❖ Il n'existe pas de référentiel consensuel pour la gestion des effets indésirables du bévacizumab. Néanmoins, les conduites à tenir proposées par les auteurs sont globalement homogènes et reprises dans les notes d'AMM.

❖ Nous proposons, pour les toxicités les plus fréquentes, une synthèse des conduites à tenir retrouvées dans la littérature :

### **1. Gestion de l'HTA [2, 41, 42, 43, 44, 45, 50, 59,60]**

#### **1.1. Avant la mise en place d'un traitement par bevacizumab**

❖ Premier cas de figure : Absence d'HTA sur 3 mesures (jamais hypertendu ou hypertendu équilibré)

- Le traitement anti-angiogénique peut être débuté.

❖ Deuxième cas de figure : Trois mesures supérieures à 140/90 ou 135/85 en auto-mesure :

- Prescription d'un traitement anti hypertenseur. La préférence doit aller à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un analogue de l'angiotensine (AA2) ou un inhibiteur calcique (ICD) en première intention.
- Renforcement thérapeutique si patient déjà traité.
- Débuter le traitement après équilibre du niveau tensionnel.

❖ Troisième cas de figure : HTA non contrôlée.

- Il n'est pas conseillé de débuter un traitement anti-angiogénique.

#### **1.2. Pendant un traitement par bevacizumab**

❖ Premier cas de figure : HTA de novo

- En première intention, débiter par :
  - ✓ Soit un IEC ou un AA2 surtout si protéinurie >1 g/24 heures.

✓ Soit un ICD à faible dose de la famille des dihydropyridines.

❖ Deuxième cas de figure : HTA connue et déséquilibrée.

• Bi ou trithérapie en associant :

✓ Un AA2, un ICD plus ou moins un thiazidique.

✓ Un IEC, un ICD plus ou moins thiazidique.

✓ Un Béta-bloquant, un ICD plus ou moins thiazidique.

• Un avis spécialisé est recommandé si le traitement antihypertenseur est difficile à équilibrer et chez les patients à risque (cardiopathie préexistante, insuffisance rénale, rein unique).

❖ Troisième cas de figure : HTA maligne compliquée (Insuffisance cardiaque ou Infarctus du myocarde ou Accident vasculaire cérébral)

• Arrêt immédiat du traitement et admission dans une unité de soins spécialisée

## **2. Protéinurie** [2, 44, 45, 46, 47, 50,59]

❖ Premier cas de figure : Une protéinurie nulle, à l'état de trace ou positive à une croix.

• La poursuite du traitement est recommandée.

❖ Deuxième Cas de figure : protéinurie positive à deux crois ou plus.

• Mesurer la protéinurie sur 24 heures.

• Retarder le traitement en attendant le contrôle biologique.

❖ Troisième cas de figure : Aggravation rapide de la fonction rénale (Contexte de néphropathies interstitielles ou glomérulopathies avec insuffisance rénale aiguë) ou Syndrome néphrotique sévère ou Micro angiopathie thrombotique.

• L'arrêt définitif du bévacizumab est obligatoire et un avis néphrologique doit être sollicité en urgence.

## **3. Maladie thromboembolique** [2,50, 51, 52, 53, 54, 58, 59,60]

**3.1. En cas d'accident artériel** (Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, Infarctus du myocarde) :

• Arrêt définitif des anti-angiogéniques.

### 3.2. En cas d'accident veineux

- ❖ Premier cas de figure : Thrombose veineuse superficielle
  - Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement anticoagulant.
  - La poursuite du bévacizumab est conseillée.
- ❖ Deuxième cas de figure : Thrombose profonde ne nécessitant pas autre chose qu'un traitement anticoagulant.
  - Suspendre le bévacizumab et puis le reprendre lorsque les conditions suivantes sont réunies :
    - ✓ Anti-coagulation équilibrée.
    - ✓ Absence d'antécédent hémorragique de grade 3-4.
- ❖ Troisième cas de figure : Thrombose veineuse profonde requérant une intervention (thrombolyse, pose d'un filtre...)
  - Arrêt définitif du traitement par bevacizumab
- ❖ Quatrième cas de figure: Accident veineux menaçant le pronostic vital.
  - Arrêt définitif du traitement par bévacizumab

### 4. Troubles de la cicatrisation [2, 39, 40, 57, 60 , 61,62]

- ❖ Premier cas de figure : Patient ayant subi une opération lourde et candidat à un traitement par bevacizumab.
  - Respecter un délai minimal de 4 semaines voire même 6 semaines si le patient porteur de co-morbidités (diabète, obésité, artérite...).
- ❖ Deuxième cas de figure : Patient ayant subi une petite chirurgie (biopsie, extraction dentaire..) et candidat à un traitement par bevacizumab.
  - Attendre la cicatrisation de la plaie.
  - Attendre si possible 10 à 14 jours après la mise en place d'une chambre implantable.
- ❖ Troisième cas de figure : Patient sous bevacizumab et candidat à un geste chirurgical.
  - Attendre 6 à 8 semaines pour une chirurgie programmée.
  - En cas de nécessité d'une chirurgie urgente, surveillance accrue des complications postopératoires.

# *Conclusion*

## **VI. Conclusion**

Le Maroc est entré durant les années 2000 dans l'ère des thérapies ciblées en oncologie. Cette famille thérapeutique se caractérise par un mode d'action différent de la chimiothérapie classique et par une toxicité dite de classe.

L'étude de la toxicité spécifique du bevacizumab à l'Institut National d'Oncologie a permis de mettre en valeur une maîtrise des effets indésirables, en particulier sévères, associée à des résultats oncologiques en concordance avec la littérature internationale.

# *Références*



## VII. Références

- [1] Rousseau B, Champiat S, Loirat D, Arrondeau J, Lemoine N, Soria JC. Immunotherapies and targeted therapies in medical oncology. *Bull Cancer* 2014;101:31-9.
- [2] Haute autorité de la santé. Avis de la commission de transparence sur l'Avastin. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Décembre 2012
- [3] Ferrara N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 795-803.
- [4] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
- [5] McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med* 2003 ; 9 : 713-25
- [6] Gimbrone Jr MA, Cotran RS, Leapman SB, Folkman J. Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea. *J Natl Cancer Inst* 1974 ; 52 : 413-27.
- [7] Muthukkaruppan V, Auerbach R. Angiogenesis in the mouse cornea. *Science* 1979 ; 205 : 1416-8.
- [8] Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996 ; 380 : 435-9.
- [9] Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea K. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996 ; 380 : 439-42..
- [10] David L, Mallet C, Keramidas M, Lamande N, Gasc JM, Dupuis-Girod S, et al. Bone morphogenetic protein-9 is a circulating vascular quiescence factor. *Circ Res* 2008 ; 102 : 914-22.

- [11] Gaengel K, Genove G, Armulik A, Betsholtz C. Endothelial mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 ; 29 : 630-8.
- [12] Feige J-J. Tumor angiogenesis: recent progress and remaining challenges. *Bulletin du cancer* 2010; 97: 1305-11.
- [13] Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *Pathol Biol* 201;60:223-8.
- [14] Viel E, Curtit E, Mansi L, Vignot S. EGFR/HER1: a target life. *Bull Cancer* 2012;99:181-9.
- [15] Giordano G, Febbraro A, Venditti M, Campidoglio S, Olivieri N, Raieta K, Parcesep P, Imbriani GC, Remo A, Pancione M. Targeting angiogenesis and tumor microenvironment in metastatic colorectal cancer: role of aflibercept. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:561-78.
- [16] Ropert S, Mir O, Armand JP. Oral drugs inhibiting the VEGF pathway. *Bull Cancer* 2007; 99:181-9.
- [17] Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. Targeting the RAS signalling pathway in cancer]. *Bull Cancer* 2011 ;98:1019-28
- [18] Julien LA, Roux PP. mTOR, the mammalian target of rapamycin. *Med Sci* 2010;26:1056-60
- [19] Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:7-16.
- [20] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 391-400.
- [21] [www.anam.ma/gmr](http://www.anam.ma/gmr)
- [22] National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NCI editions 2009

- [23] Eisenhauer E.A, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247.
- [24] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
- [25] Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3706-12.
- [26] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25:1539-44.
- [27] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Clin Oncol* 2012;417-673.
- [28] Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
- [29] Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent non squamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007;12:713-8.
- [30] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.

- [31] Kroep JR, Nortier JW. The role of bevacizumab in advanced epithelial ovarian cancer. *Curr Pharm Des* 2012;18:3775-83
- [32] Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *J Ovarian Res* 2014;19:7-57.
- [33] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal Clin Onco* 2010;28:2144-50.
- [34] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double blind phase III trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 2103-11.
- [35] Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008;19:577-82.
- [36] Giantonio BJ. Gastrointestinal perforation and cancer therapy: managing risk to achieve benefit. *Onkologie* 2005;28:177-78.
- [37] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, Dibartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-7.
- [38] Dai F, Shu L, Bian Y, Wang Z, Yang Z, Chu W, Gao S. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:779-88.
- [39] Javier Cortes MC, Delaloge S, Cortes-Funes H, Pierga J-Y, Pritchard K, Bollag DT, Miles DW. Safety of bevacizumab in metastatic breast cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer*. 2012;48:475–481
- [40] Erinjeri JP et al. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects Wound Healing after chest wall port placement. *Cancer* 2011;117(6):1296-1301.

- [41] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-15.
- [42] Small HY, Montezano AC, Rios FJ, Savoia C, Touyz RM. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with ;vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30:534-43.
- [43] Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21:151-66.
- [44] Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Rev Mal Respir* 2008;25:767-72.
- [45] Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
- [46] Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
- [47] Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray G. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2411.
- [48] Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009;27:1405-12.
- [49] Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1481-2.
- [50] Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, Des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.

- [51] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
- [52] Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865-73.
- [53] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277-85.
- [54] Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528.
- [55] Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
- [56] Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300-11.
- [57] Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:737-74
- [58] Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer* 2006;42:3127-39.
- [59] Miles D, Bridgewater J, Ellis P, Harrison M, Nathan P, Nicolson M, Raouf S, Wheatley D, Plummer C. Using Bevacizumab to treat metastatic cancer: UK consensus guidelines. *Br J Hosp Med*. 2010;71:670-677.
- [60] Gressett M S. Intricacies of Bevacizumab-Induced Toxicities and Their Management. *Ann Pharmacother* 2009 ; 43:3 490-500

- [61] Horsman MR, Siemann DW. Pathophysiologic effects of vascular-targeting agents and the implications for combination with conventional therapies. *Cancer Res* 2006;24:11520–11539
- [62] Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3706-12.

# *Annexes*



## VIII. ANNEXES

# Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia without discernible P waves and an irregular ventricular response due to multiple reentry circuits. The rhythm disturbance originates above the ventricles.					
Atrial flutter	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or ablation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with organized rhythmic atrial contractions with a rate of 200-300 beats per minute. The rhythm disturbance originates in the atria.					
Atrioventricular block complete	-	Non-urgent intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with complete failure of atrial electrical impulse conduction through the AV node to the ventricles.					
Atrioventricular block first degree	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent intervention indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with a delay in the time required for the conduction of an electrical impulse through the atrioventricular (AV) node beyond 0.2 seconds; prolongation of the PR interval greater than 200 milliseconds.					
Cardiac arrest	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by cessation of the pumping function of the heart.					

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acute coronary syndrome	-	Symptomatic, progressive angina; cardiac enzymes normal; hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically unstable	Death
Definition: A disorder characterized by signs and symptoms related to acute ischemia of the myocardium secondary to coronary artery disease. The clinical presentation covers a spectrum of heart diseases from unstable angina to myocardial infarction.					
Aortic valve disease	Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis by imaging	Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging	Symptomatic; severe regurgitation or stenosis by imaging; symptoms controlled with medical intervention	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., valve replacement, valvuloplasty)	Death
Definition: A disorder characterized by a defect in aortic valve function or structure.					
Asystole	Periods of asystole; non-urgent medical management indicated	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia without cardiac electrical activity. Typically, this is accompanied by cessation of the pumping function of the heart.					
Atrial fibrillation	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or ablation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Left ventricular systolic dysfunction	-	-	Symptomatic due to drop in ejection fraction responsive to intervention	Refractory or poorly controlled heart failure due to drop in ejection fraction; intervention such as ventricular assist device, intravenous vasopressor support, or heart transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by failure of the left ventricle to produce adequate output despite an increase in distending pressure and in end-diastolic volume. Clinical manifestations may include dyspnea, orthopnea, and other signs and symptoms of pulmonary congestion and edema.					
Mitral valve disease	Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis by imaging	Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging	Symptomatic; severe regurgitation or stenosis by imaging; symptoms controlled with medical intervention	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., valve replacement, valvuloplasty)	Death
Definition: A disorder characterized by a defect in mitral valve function or structure.					
Mobitz (type) II atrioventricular block	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a dysrhythmia with relatively constant PR interval prior to the block of an atrial impulse. This is the result of intermittent failure of atrial electrical impulse conduction through the atrioventricular (AV) node to the ventricles.					

<b>Gastrointestinal disorders</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Abdominal distension	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe discomfort; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.					
Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.					
Anal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.					
Anal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.					
Anal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the anus.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anal necrosis	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.					
Anal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.					
Anal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; non-emergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.					
Anal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Ascites	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of serous or hemorrhagic fluid in the peritoneal cavity.					
Bloating	No change in bowel function or oral intake	Symptomatic, decreased oral intake; change in bowel function	-	-	-
Definition: A disorder characterized by subject-reported feeling of uncomfortable fullness of the abdomen.					
Cecal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the cecum.					
Cheilitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by inflammation of the lip.					
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Colonic fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; bowel rest, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the large intestine and another organ or anatomic site.					
Colonic hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the colon.					
Colonic obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the intestinal contents in the colon.					
Colonic perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the colonic wall.					



Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Duodenal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the duodenum.					
Duodenal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Hospitalization or elective operative intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of stomach contents through the duodenum.					
Duodenal perforation	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the duodenal wall.					
Duodenal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding; hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the duodenum.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					
Duodenal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site.					

<b>Gastrointestinal disorders</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Esophagitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered eating/swallowing; oral supplements indicated	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the esophageal wall.					
Fecal incontinence	Occasional use of pads required	Daily use of pads required	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the escape of stool from the rectum.					
Flatulence	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate; persistent; psychosocial sequelae	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a state of excessive gas in the alimentary canal.					
Gastric fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; bowel rest; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the stomach and another organ or anatomic site.					
Gastric hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the gastric wall.					

Gastrointestinal disorders					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Rectal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.					
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.					
Rectal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.					
Rectal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.					

Injury, poisoning and procedural complications					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Esophageal anastomotic leak	Asymptomatic; diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of an esophageal anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Fall	Minor with no resultant injuries; intervention not indicated	Symptomatic; noninvasive intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A finding of sudden movement downward, usually resulting in injury.					
Fallopian tube anastomotic leak	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of a fallopian tube anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Fallopian tube perforation	Asymptomatic; diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic and intervention not indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated (e.g., organ resection)	Death
Definition: A finding of rupture of the fallopian tube wall.					

Injury, poisoning and procedural complications					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Fracture	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic but non-displaced; immobilization indicated	Severe symptoms; displaced or open wound with bone exposure; disabling; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A finding of traumatic injury to the bone in which the continuity of the bone is broken.					
Gastric anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of a gastric anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Gastrointestinal anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of a gastrointestinal anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Gastrointestinal stoma necrosis	-	Superficial necrosis; intervention not indicated	Severe symptoms; hospitalization or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A finding of a necrotic process occurring in the gastrointestinal tract stoma.					

Injury, poisoning and procedural complications					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Definition: A finding of damage to the urinary system during a surgical procedure.					
Intraoperative venous injury	Primary repair of injured organ/structure indicated	Partial resection of injured organ/structure indicated	Complete resection or reconstruction of injured organ/structure indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A finding of damage to a vein during a surgical procedure.					
Kidney anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage of urine due to breakdown of a kidney anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					
Large intestinal anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of an anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures) in the large intestine.					
Pancreatic anastomotic leak	Asymptomatic diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A finding of leakage due to breakdown of a pancreatic anastomosis (surgical connection of two separate anatomic structures).					

Nervous system disorders					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Dysesthesia	Mild sensory alteration	Moderate sensory alteration; limiting instrumental ADL	Severe sensory alteration; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by distortion of sensory perception, resulting in an abnormal and unpleasant sensation.					
Dysgeusia	Altered taste but no change in diet	Altered taste with change in diet (e.g., oral supplements); noxious or unpleasant taste; loss of taste	-	-	-
Definition: A disorder characterized by abnormal sensual experience with the taste of foodstuffs; it can be related to a decrease in the sense of smell.					
Dysphasia	Awareness of receptive or expressive characteristics; not impairing ability to communicate	Moderate receptive or expressive characteristics; impairing ability to communicate spontaneously	Severe receptive or expressive characteristics; impairing ability to read, write or communicate intelligibly	-	-
Definition: A disorder characterized by impairment of verbal communication skills, often resulting from brain damage.					
Edema cerebral	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
Definition: A disorder characterized by swelling due to an excessive accumulation of fluid in the brain.					
Encephalopathy	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a pathologic process involving the brain.					



Nervous system disorders					
	Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5
Lethargy	Mild symptoms; reduced alertness and awareness	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a decrease in consciousness characterized by mental and physical inertness.					
Leukoencephalopathy	Asymptomatic; small focal T2/FLAIR hyperintensities; involving periventricular white matter or <1/3 of susceptible areas of cerebrum +/- mild increase in subarachnoid space (SAS) and/or mild ventriculomegaly	Moderate symptoms; focal T2/FLAIR hyperintensities, involving periventricular white matter extending into centrum semiovale or involving 1/3 to 2/3 of susceptible areas of cerebrum +/- moderate increase in SAS and/or moderate ventriculomegaly	Severe symptoms; extensive T2/FLAIR hyperintensities, involving periventricular white matter involving 2/3 or more of susceptible areas of cerebrum +/- moderate to severe increase in SAS and/or moderate to severe ventriculomegaly	Life-threatening consequences; extensive T2/FLAIR hyperintensities, involving periventricular white matter involving most of susceptible areas of cerebrum +/- moderate to severe increase in SAS and/or moderate to severe ventriculomegaly	Death
Definition: A disorder characterized by diffuse reactive astrocytosis with multiple areas of necrotic foci without inflammation.					
Memory impairment	Mild memory impairment	Moderate memory impairment; limiting instrumental ADL	Severe memory impairment; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a deterioration in memory function.					
Meningismus	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by neck stiffness, headache, and photophobia resulting from irritation of the cerebral meninges.					

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Proteinuria	1+ proteinuria; urinary protein <1.0 g/24 hrs	Adults: 2+ proteinuria; urinary protein 1.0 - 3.4 g/24 hrs; Pediatric: urine P/C (Protein/Creatinine) ratio 0.5 - 1.0	Adults: urinary protein ≥3.5 g/24 hrs; Pediatric: urine P/C >1.0	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of excessive protein in the urine. It is predominantly albumin, but also globulin.					
Renal calculi	Asymptomatic or mild symptoms; occasional use of nonprescription analgesics indicated	Symptomatic; oral antiemetics indicated; around the clock nonprescription analgesics or any oral narcotic analgesics indicated	Hospitalization indicated; IV intervention (e.g., analgesics, antiemetics); elective endoscopic or radiologic intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the formation of crystals in the pelvis of the kidney.					
Renal colic	Mild pain not interfering with activity; nonprescription medication indicated	Moderate pain; limiting instrumental ADL; prescription medication indicated	Hospitalization indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by paroxysmal and severe flank marked discomfort radiating to the inguinal area. Often, the cause is the passage of kidney stones.					
Renal hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Analgesics and hematocrit monitoring indicated	Transfusion, radiation, or hospitalization indicated; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the kidney.					

Vascular disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypertension	Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or diastolic BP 80 - 89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic BP 140 - 159 mm Hg or diastolic BP 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent ( $\geq 24$ hrs); symptomatic increase by $>20$ mm Hg (diastolic) or to $>140/90$ mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated Pediatric: recurrent or persistent ( $\geq 24$ hrs) BP $>ULN$ ; monotherapy indicated	Stage 2 hypertension (systolic BP $\geq 160$ mm Hg or diastolic BP $\geq 100$ mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated Pediatric: Same as adult	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated Pediatric: Same as adult	Death
Definition: A disorder characterized by a pathological increase in blood pressure; a repeatedly elevation in the blood pressure exceeding 140 over 90 mm Hg.					
Hypotension	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Medical intervention or hospitalization indicated	Life-threatening and urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a blood pressure that is below the normal expected for an individual in a given environment.					
Lymph leakage	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the loss of lymph fluid into the surrounding tissue or body cavity.					

Vascular disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Superior vena cava syndrome	Asymptomatic; incidental finding of SVC thrombosis	Symptomatic; medical intervention indicated (e.g., anticoagulation, radiation or chemotherapy)	Severe symptoms; multi-modality intervention indicated (e.g., anticoagulation, chemotherapy, radiation, stenting)	Life-threatening consequences; urgent multi-modality intervention indicated (e.g., lysis, thrombectomy, surgery)	Death
Definition: A disorder characterized by obstruction of the blood flow in the superior vena cava. Signs and symptoms include swelling and cyanosis of the face, neck, and upper arms, cough, orthopnea and headache.					
Thromboembolic event	Venous thrombosis (e.g., superficial thrombosis)	Venous thrombosis (e.g., uncomplicated deep vein thrombosis), medical intervention indicated	Thrombosis (e.g., uncomplicated pulmonary embolism [venous], non-embolic cardiac mural [arterial] thrombus), medical intervention indicated	Life-threatening (e.g., pulmonary embolism, cerebrovascular event, arterial insufficiency); hemodynamic or neurologic instability; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by occlusion of a vessel by a thrombus that has migrated from a distal site via the blood stream.					
Vasculitis	Asymptomatic, intervention not indicated	Moderate symptoms, medical intervention indicated	Severe symptoms, medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening; evidence of peripheral or visceral ischemia; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation involving the wall of a vessel.					
Visceral arterial ischemia	-	Brief (<24 hrs) episode of ischemia managed medically and without permanent deficit	Prolonged (>=24 hrs) or recurring symptoms and/or invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; evidence of end organ damage; urgent operative intervention indicated	Death

# Critères RECIST version 1.1

## Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

“New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)”  
E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ;

Eur J Cancer , 45 ( 2009 ) 228 –247.

### Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

#### Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ◆ ≥ 10 mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ◆ ≥ 10 mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- ◆ 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- ◆ Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe  $\geq 15$  mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

### Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est  $\geq$  10 mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

### Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.** La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est  $\geq$  15 mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

### Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

## Critères de réponse au traitement :

### Lésions cibles :

**Réponse complète (RC)** : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient  $< 10$  mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe  $< 10$  mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans son plus petit axe.

**Réponse partielle (RP)** : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

**Progression (PD)** : Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

**Stabilisation (SD)** : Ni RP (ou RC), ni PD.

### Lésions non-cibles

**Réponse complète** : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre  $< 10$  mm.

**Réponse incomplète - Stabilisation** : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

**Progression** : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

<b>Réponse globale : Lésions cibles</b>	<b>Lésions non-cibles</b>	<b>Nouvelle lésion</b>		<b>Réponse globale</b>
RC	RC	Non	=	<b>RC</b>
RC	Non RC/Non PD	Non	=	<b>RP</b>
RC RP	Non évalué Non PD ou pas tous évalués	Non Non	= =	<b>RP RP</b>
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	<b>SD</b>
Pas tous évalués PD	Non PD Indifférent	Non Oui ou non	= =	<b>Non-évaluable PD</b>
Indifférent	PD	Oui ou non	=	<b>PD</b>
Indifférent	Indifférent	Oui	=	<b>PD</b>



## الملخص

### المقدمة:

من اهم ميزات الخلايا السرطانية القدرة على خلق الأوعية الدموية الخاصة بها. صدر فوكمان في بداية السبعينات فرضية أن استهداف الأوعية الدموية السرطانية من المرجح أن تلعب دورا هاما في علاج السرطان. في أوائل هذا القرن، تم تطوير علاج ضد الأوعية الدموية السرطانية يحمل اسم بيفاسيزوماب . هذا العلاج حصل على العديد من ترخيص الاستخدام في سرطانات القولون والثدي والرئة والكلية والمبيض.

### الدراسة:

أجريت هذه الدراسة في المعهد الوطني للتكنولوجيا من 2011/01/01 إلى 2012/10/31. وركزت على دراسة الآثار الجانبية لالبيفاسيزوماب.

### •النتائج :

أدرجت هذه الدراسة ما مجموعه 61 مريض. وكان معدل الأحداث السلبية الخطيرة 4.9% ومعدل الوفيات السامة 1.6%. لم يلاحظ أي أحداث سلبية غير متوقعة. أظهر التحليل الإحصائي ان سرطان الثدي والجرعات أعلى من 10 ملغم / كغم وارتبطا مع ارتفاع خطر حصول الآثار الجانبية.

الكلمات الرئيسية: السرطان، وبيفاسيزوماب، والآثار الجانبية

## **Résumé :**

- **Introduction :**

L'angiogenèse tumorale est définie par la capacité des cancers à provoquer le développement de leur propre réseau vasculaire. Folkman avait émis au début des années soixante dix l'hypothèse selon laquelle le ciblage thérapeutique de l'angiogenèse tumorale était susceptible de représenter un puissant traitement anticancéreux. Au début des années deux mille, un anticorps monoclonal Anti-vasculo endothelial growth factor (VEGF) répondant à la dénomination bevacizumab a été mis sur le marché. Depuis, cette molécule a obtenu plusieurs autorisation de mise sur le marché toutes en situation palliative (cancer colique, mammaire, bronchique, rénal, ovarien).

- **Matériel et méthodes :**

L'étude réalisée est une évaluation prospective mono centrique et observationnelle du profil de toxicité du bevacizumab à l'Institut National d'Oncologie du 01/01/2011 au 31/10/2012.

- **Résultats :**

Un total de 61 patients a été inclus. Les taux des différents événements indésirables ont été relevés et comparés à la littérature internationale.

Le taux d'événements indésirables graves a atteint 4,9 % et le taux de décès toxique 1,6 % correspondant à un décès par perforation gastro-intestinale. Aucun événement indésirable inattendu n'a été relevé.

L'analyse statistique exploratoire par le test de Fisher a montré une majoration de la toxicité tous grades confondus pour le cancer du sein et les doses supérieures à 10 mg/kg de façon significative. Mais cette différence statistique n'était pas retrouvée pour les événements indésirables sérieux.

- **Conclusion :**

Il ressort de cette étude exploratoire que le profil de toxicité du bevacizumab varie en fonction de la localisation et des doses. Une large étude observationnelle pourra répondre à la question.

**Mots clefs :** Bevacizumab, toxicité, tolérance, Maroc.

## Abstract

- **Introduction :**

Tumor angiogenesis is defined by the ability of cancers to develop their own vascular network. In the early 1970s, Folkman had expressed the hypothesis that the therapeutic targeting of tumor angiogenesis was likely to represent a potent anti-cancer treatment. At the beginning of the two thousand years, a monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor (VEGF) obtained several marketing authorizations all in colic, breast, bronchial, renal, ovarian cancer.

- **Material and methods :**

The study is a prospective mono-centric and observational assessment of the toxicity profile of bevacizumab at the National Institute of Oncology from 01/01/2011 to 31/10/2012.

- **Results:**

A total of 61 patients was included. The rates of the various adverse events were recorded and compared with the international literature.

The rate of serious adverse events reached 4.9% and the rate of toxic deaths 1.6% corresponding to death by gastrointestinal perforation. No unexpected adverse events were identified.

The exploratory statistical analysis by the Fisher test showed an increase in all-grade toxicity for breast cancer and doses above 10 mg / kg. But this statistical difference was not found for serious adverse events.

**Keys words :** Bevacizumab , cancer, adverse event