



**PLAN**

Liste des abréviations .....	6
Introduction .....	9
Rappels.....	11
I. L'angiogenèse .....	12
1. La définition.....	12
2. L'angiogenèse physiologique .....	12
3. L'angiogenèse tumorale .....	15
4. Le mécanisme de l'angiogenèse .....	17
5. Les inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse.....	22
6. Les facteurs pro-angiogéniques .....	23
a. Le rôle du microenvironnement tumoral .....	24
b. Les facteurs de croissance .....	26
II. le VEGF .....	27
1. La famille des VEGF .....	29
a. Le VEGF-A = VEGF.....	29
b. Le VEGF-B.....	30
c. Le VEGF-C .....	30
d. Le VEGF-D.....	31
e. Le VEGF-E .....	31
f. Le VEGF-F ou sv VEGF .....	31
g. Le PlGF .....	32
2. Les récepteurs du VEGF .....	33
a. Le VEGFR-1 .....	33
b. Le VEGFR-2 .....	33
c. Le VEGFR-3 .....	34
d. Les Neuropilines.....	34

3. Rôles du VEGF dans l'angiogenèse physiologique .....	35
a. Rôle dans le développement embryonnaire .....	35
b. Rôles chez l'adulte .....	38
4. Rôles du VEGF dans l'angiogenèse tumorale .....	39
a. Migration des cellules endothéliales.....	39
b. Prolifération des cellules endothéliales .....	40
c. Survie des cellules endothéliales .....	40
d. Perméabilité vasculaire .....	40
e. Autres rôles.....	41
5. Régulation du VEGF.....	43
III. La place du bévacizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique	48
1. Structure du bévacizumab .....	48
2. Mécanisme d'action .....	49
3. Intérêt de l'ajout du bévacizumab dans le cancer colorectal métastatique ....	50
a. En première ligne thérapeutique .....	50
i. Bévacizumab + 5FU-irinotécan ou 5FU+oxaliplatine .....	50
ii. Bévacizumab + 5FU ou capécitabine .....	52
iii. Bévacizumab + anticorps anti-EGFR .....	54
iv. Bévacizumab ou anticorps anti-EGFR.....	55
b. En deuxième ligne thérapeutique .....	56
c. Au-delà de la deuxième ligne thérapeutique .....	57
d. Notion de réintroduction ou de traitement d'entretien par bévacizumab ..	57
Matériels et méthodes.....	60
I. Type d'étude .....	61
II. Population d'étude .....	61
III. Définitions des termes .....	61

1. Effet indésirable.....	61
2. Fréquence d'effet indésirable.....	61
3. Grades d'effet indésirable.....	62
IV. Collecte des données.....	62
V. Analyse des données.....	63
VI. Considérations éthiques.....	63
Résultats.....	64
I. Les caractéristiques épidémiologiques.....	65
1. Le sexe.....	65
2. L'âge.....	66
3. Les antécédents pathologiques.....	67
II. Les données cliniques.....	68
1. l'indice de performance OMS.....	68
2. La localisation de la tumeur.....	68
3. La résection de la tumeur primitive.....	69
4. Le site des métastases.....	70
III. La prise en charge thérapeutique.....	71
1. La posologie du bévacizumab.....	71
2. Les protocoles de chimiothérapie.....	72
IV. la toxicité du bevacizumab.....	74
1. La prévalence.....	74
2. Les facteurs de risque.....	75
Discussion.....	77
I. Les prérequis à la prescription du bévacizumab.....	79
II. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab les plus fréquents.....	80
1. L'hypertension artérielle.....	80

a. L'incidence .....	80
b. L'éligibilité .....	83
c. Le traitement .....	83
2. La protéinurie .....	86
a. L'incidence .....	86
b. Le traitement et la surveillance .....	88
3. Les hémorragies .....	89
III. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab les moins fréquents .....	91
1. Les événements thromboemboliques veineux ou artériels.....	91
a. Le bévacizumab et les anticoagulants .....	94
b. Le bévacizumab et les antiagrégants plaquettaires.....	95
c. La conduite à tenir .....	96
2. Les perforations gastro-intestinales .....	97
3. Les troubles de la cicatrisation .....	98
IV. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab rares ou non attendus ....	100
Conclusion .....	101
Résumés .....	103
Bibliographie .....	113

# **Liste des abréviations**

5-FU :	5-Fluoro Uracile
ACP :	Analyse en Composante Principale
ADP :	Adenosine Di-Phosphate
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
Bcl-2:	B-cell lymphoma-2
bFGF:	basic FGF
CCRm:	Cancer ColoRectal metastatique
CE :	Cellule Endothéliale
CIN :	Chromosomic Instability
CXC:	Chemokine CC motif
CXCR4:	Chemokine CC motif Receptor 4
DAG:	DiAcylGlycerol
EGF:	Epidermal Growth Factor
eNOS:	endothelial Nitric Oxide Synthase
FAK:	Focal Adhesion Kinase
FGF:	Fibroblast Growth Factor
FGF-BP:	FGF Binding-Protein
Flk-1:	Fetal liver kinase-1
Flt-1:	Fms-like tyrosine kinase-1
G-MCSF:	Granulocyte-Macrophage Colony-growth Factor
HHSPG:	Héparane Sulfate ProtéoGlycane
HIF:	Hypoxia Inducible Factor
IAR:	Intussusceptive arborization
IgG:	Immunoglobuline G
kDa:	kiloDalton
KDR:	Kinase insert Domaincontaining Receptor
KO:	Knock-Out
KRAS :	Kirsten RAt Sarcoma virus
MAP kinase:	Mitogen-Activated Protein kinase
MB :	Membrane basale
MMP :	Matrix MetalloProteinase
MSKCC4:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center 4
mTOR:	mammalian Target Of Rapamycin
NO:	Oxyde Nitrique
NRP :	NeuRoPiline
PAI :	Inhibiteur du Plasminogène
PDGF:	Platelet-Derived Growth Factor



---

PI3K:	PhosphatidyInositol 3-Kinase
PlGF:	Placenta Growth Factor
PKB = AKT:	Protein Kinase B
PKC:	Protein Kinase C
PLC:	PhosphoLipase C
SDF-1:	Stromal-Derived Factor-1
SHB:	Src Homology 2 domain containing adaptor protein B
TAF:	Tumor Angiogenic Factor
TGF:	Transforming Growth Factor
TNF :	Tumor Necrosis Factor
t-PA :	Activateur tissulaire du Plasminogène
TSP-1:	ThromboSPondine-1
u-PA:	Urokinase-Plasminogen Activator
UTR:	UnTranslated Region
VE:	Vascular endothelial
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR:	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VPF:	Vascular Permeability Factor

# Introduction

L'angiogenèse normale et tumorale est contrôlée par la famille des facteurs de croissance endothéliaux (VEGF), puis l'activation de la voie de transduction. Il existe cinq membres de la famille des VEGF : le VEGF-A et ses quatre isoformes, le facteur de croissance placentaire (PlGF), VEGF-B, VEGF-C et VEGF-D. Ces ligands se lient avec des spécificités variables à trois récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3) qui deviennent activés après dimérisation. Ils entraînent, via une cascade de signalisation impliquant la voie MAP kinase et la phospholipase-C<sub>γ</sub>, une prolifération endothéliale et majorent la mobilité des cellules endothéliales, la perméabilité des vaisseaux existants et la formation de néovaisseaux [1]. Bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, IgG1. Il lie et neutralise toutes les isoformes de VEGF en se liant à un épitope distinct du site de liaison au récepteur. Une expérience préclinique considérable a validé son activité antitumorale, maintenant établie et confirmée chez l'homme par de grands essais randomisés [2]. La dose utilisée varie de 2,5 mg/kg par semaine à 5 mg/kg par semaine (ou l'équivalent en dose intensité toutes les deux ou trois semaines). Les doses différentes indiquées dans les différentes tumeurs sont plus fondées sur les études cliniques que sur une base pharmacologique. Bévacizumab associé à une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine augmente la survie des cancers colorectaux métastatiques (CCRm) [3].

Les essais cliniques d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que certaines études de la surveillance post commercialisation du bévacizumab ont révélé de nombreux effets indésirables spécifiques (EIs) et communs à cet agent, la majorité étant considérée comme légers à modérés et généralement gérables. Cependant, il y a des événements rares qui sont plus graves et qui peuvent mettre la vie en danger [4].

L'objectif de notre étude est de déterminer, chez les patients atteints de CCRm recevant le bevacizumab, la prévalence des EIs de cette thérapie ciblée et d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de chaque EIs.

Rappels

## I. L'angiogenèse

### 1. Définition

Comme tous les tissus normaux, les tumeurs ont besoin d'oxygène et de nutriments mais également d'évacuer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone pour se développer. Ces besoins sont assurés par la néo-vascularisation tumorale formée par un processus appelé l'angiogenèse. Par définition, l'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de l'endothélium vasculaire préexistant. La formation de nouveaux vaisseaux est critique pour les tissus en croissance et la réparation tissulaire. Il n'est donc pas surprenant que des altérations structurales ou fonctionnelles des vaisseaux entraînent de nombreuses pathologies. Ce réseau vasculaire permet de nourrir tous les tissus. L'angiogenèse est donc naturellement indispensable au cours du développement embryonnaire [5].

### 2. L'angiogenèse physiologique

Au cours de l'embryogenèse, le développement vasculaire est initié grâce à l'émergence de précurseurs de cellules endothéliales, les angioblastes qui se regroupent pour former les premiers vaisseaux sanguins (mécanisme appelé vasculogenèse) [6]. Un bourgeonnement à partir de ces vaisseaux sanguins préexistants (mécanisme appelé angiogenèse) permet de créer un réseau organisé en artères et en veines [7]. Enfin, en fonction du type de vaisseaux, le recrutement des péricytes et autres cellules musculaires lisses favorise l'intégrité vasculaire. Il permet de stabiliser le réseau vasculaire, de réguler le flux sanguin et la perfusion tissulaire (mécanisme appelé artériogenèse) [8]. Chez l'adulte, les vaisseaux sanguins sont quiescent et ne nécessitent que très rarement la formation de

nouvelles ramifications. Cependant, ils conservent la capacité de répondre à des signaux angiogéniques. Les cellules endothéliales sont parmi les cellules à durée de vie la plus longue, en dehors des cellules du système nerveux et seulement une cellule endothéliale sur 10000 est en cours de division [9]. L'angiogenèse permet l'extension du réseau vasculaire à partir des vaisseaux préexistants [10]. Attirées par des signaux pro-angiogéniques, les cellules endothéliales deviennent motiles et invasives et créent des extensions (Figure 1). Ces cellules appelées « tip cells » permettent de guider la formation de nouvelles ramifications. Elles sont suivies par les cellules voisines ou « stalk cells » qui prolifèrent pour allonger et créer la lumière de ce nouveau vaisseau en formation. Le recrutement des cellules murales, la mise en place de la membrane basale et l'activation de la circulation sanguine, stabilise les nouvelles connections. Quand les signaux angiogéniques sont éteints, la formation de nouveaux vaisseaux s'arrête et l'état de quiescence est rétabli. Chez l'adulte, l'angiogenèse est réactivée de façon transitoire pour répondre à des besoins physiologiques comme la cicatrisation et les cycles menstruels chez la femme [11]. Bien qu'en quiescence, les vaisseaux sanguins conservent la capacité de répondre à différents stimuli, comme par exemple l'hypoxie. L'angiogenèse est un processus extrêmement régulé. Du fait de son rôle majeur, tout dysfonctionnement entraîne le développement ou l'amplification de nombreuses pathologies. Un défaut d'angiogenèse entraîne une ischémie tissulaire impliquée dans des problèmes cardiaques et les maladies neuro-dégénératives. À l'inverse, une croissance vasculaire anormale et excessive est impliquée dans les désordres inflammatoires, l'obésité, les problèmes oculaires comme la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (ou DMLA qui est la première cause de cécité chez les personnes âgées) et dans les cancers.

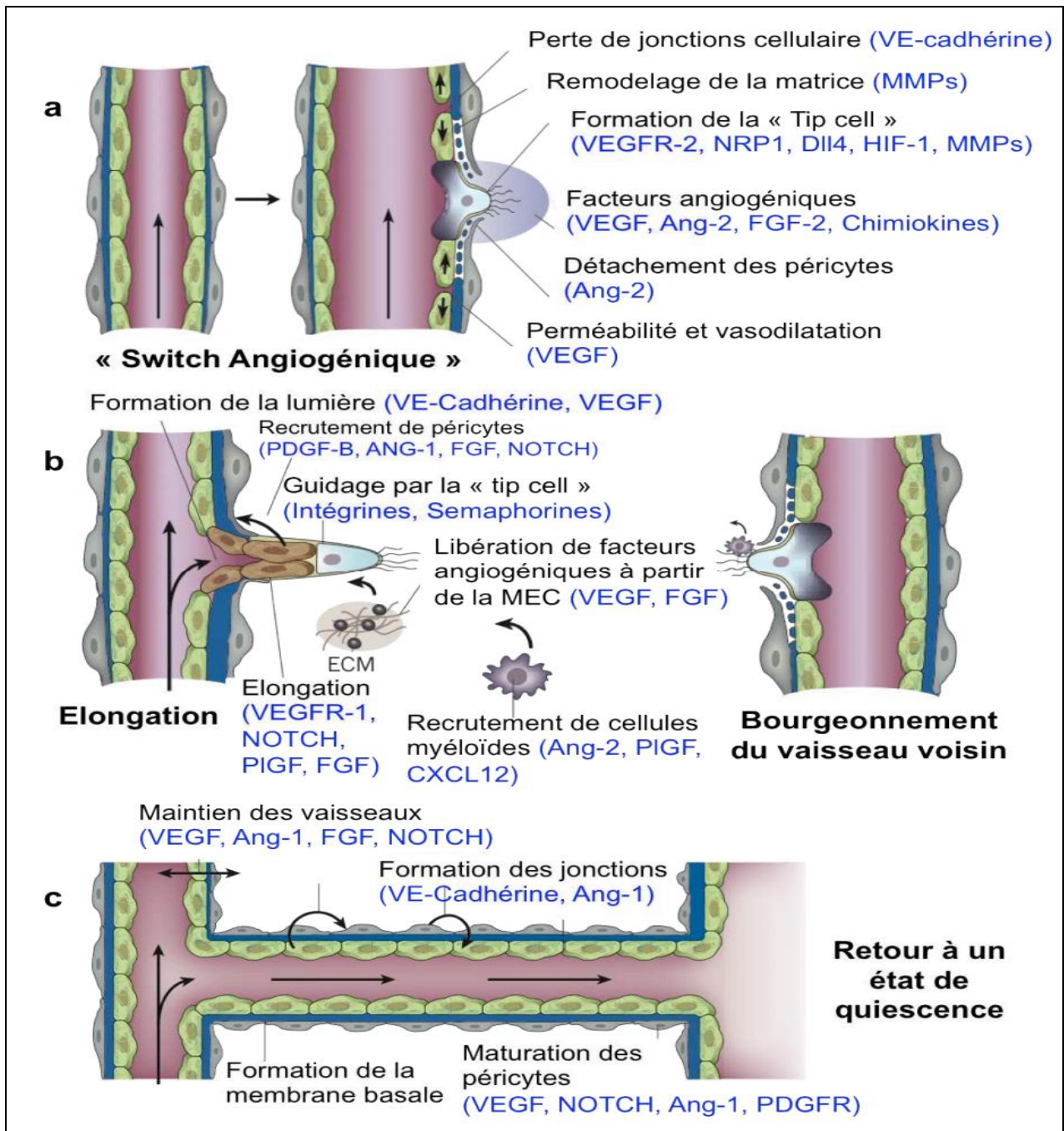


Figure 1 : Les étapes clés et les principaux acteurs de l'angiogenèse physiologique

[10].

**a)** La stimulation par les facteurs angiogéniques et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) permet la sélection de la « tip cell » et l'initiation du bourgeonnement vasculaire. **b)** La « tip cell » migre en fonction des signaux angiogéniques et les « stalk cells » voisines prolifèrent pour permettre l'élongation et la formation de la lumière. Ces cellules recrutent des péricytes pour stabiliser les vaisseaux en formation. **c)** La jonction avec les ramifications voisines permet le retour à un état de quiescence. Après maturation vasculaire un flux sanguin fonctionnel est mis en place.

### 3. L'angiogenèse tumorale [5]

L'angiogenèse est un processus essentiel au développement tumoral. Ce mécanisme fait parti des caractéristiques principales des cellules cancéreuses et des tumeurs décrites par Hanahan et Weinberg [9,12]. Ces caractéristiques permettent de définir et d'organiser ce processus complexe qu'est le développement tumoral (Figure 2). Cela comprend une activation continue des signaux de prolifération, une insensibilité aux processus inhibant la croissance cellulaire, une résistance à la mort cellulaire, une immortalité réplivative, une activation des processus d'invasion et de formation de métastases et donc une induction de l'angiogenèse. Sur ces mécanismes majeurs sont venus se greffer d'autres paramètres importants comme l'instabilité génétique et l'inflammation. L'avancée des connaissances en cancérologie a permis d'ajouter deux caractéristiques essentielles à la croissance et la progression tumorale que sont la modification du métabolisme énergétique des cellules et l'échappement à la reconnaissance par le système immunitaire. Au delà des cellules tumorales, les tumeurs possèdent un autre niveau de complexité. En effet, la tumeur recrute des cellules normales qui forment le microenvironnement tumoral et favorisent la croissance tumorale et la dissémination métastatique.



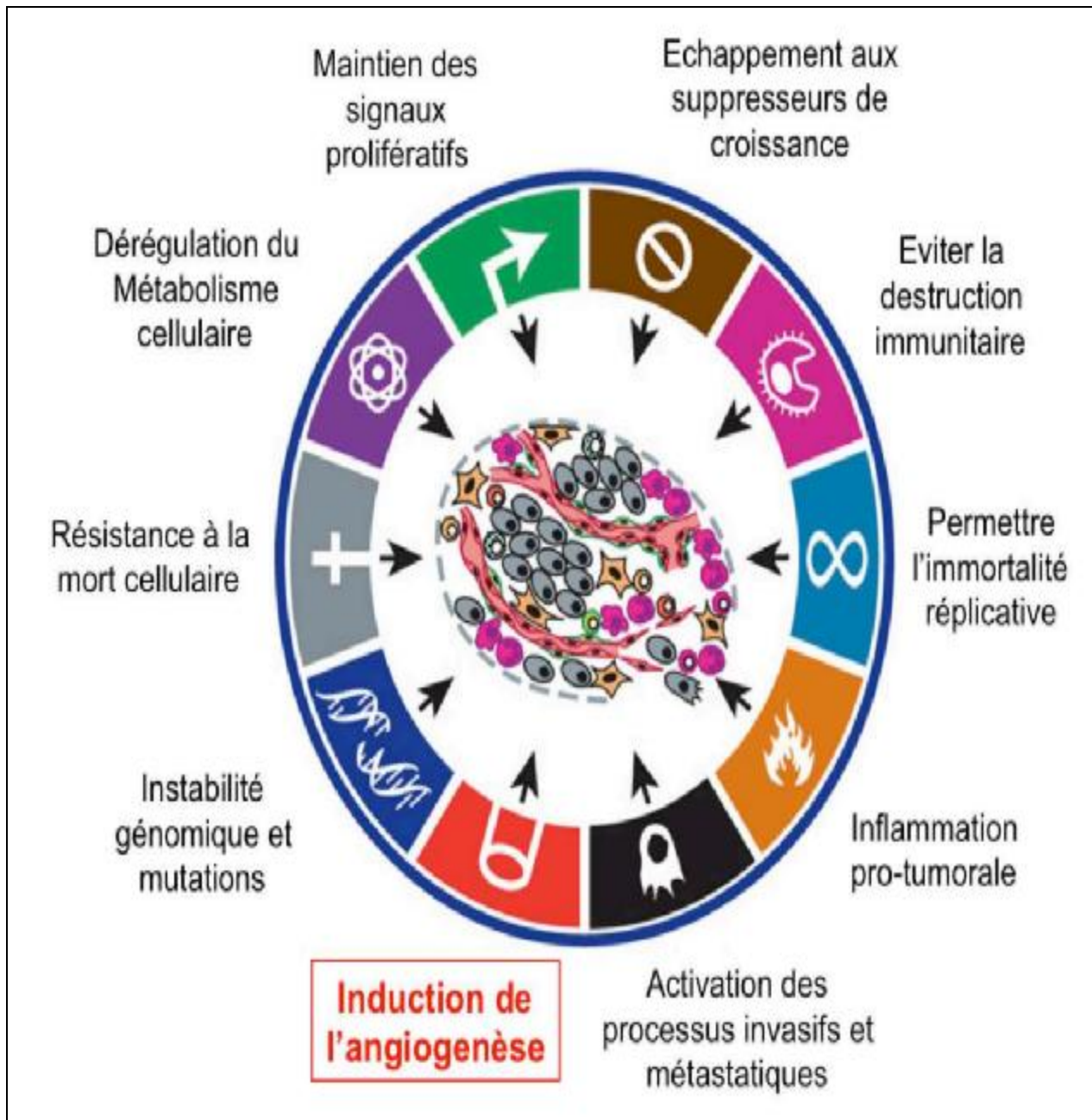


Figure 2 : L'angiogenèse, une des caractéristiques principales des cancers [12].

Ce schéma met en évidence les capacités acquises par les cellules cancéreuses. Ces caractéristiques des cellules tumorales sont essentielles pour favoriser la croissance et la progression tumorale ainsi que la dissémination métastatique. Parmi ces caractéristiques, l'induction de l'angiogenèse est un prérequis au développement tumoral.

#### 4. Le mécanisme de l'angiogenèse

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance qui activent la prolifération et la migration des cellules endothéliales et permettent la morphogenèse capillaire. Une tumeur ne peut pas se développer au delà de quelques millimètres cubes si elle n'est pas vascularisée. Elle secrète des facteurs pro-angiogéniques afin d'induire sa propre vascularisation. Cette néo-vascularisation favorise son développement et sa dissémination [13-16]. L'angiogenèse est donc un processus essentiel à la progression tumorale. Dans plusieurs cancers, la densité de vaisseaux intra-tumoraux est associée à la formation de métastases et à la survie des patients [17-20]. L'angiogenèse tumorale est orchestrée par une grande variété d'activateurs et d'inhibiteurs. Un déséquilibre de cette balance en faveur des facteurs pro angiogéniques est indispensable pour passer d'un état de quiescence à un état angiogénique. C'est le « switch angiogénique » (Figure 3).

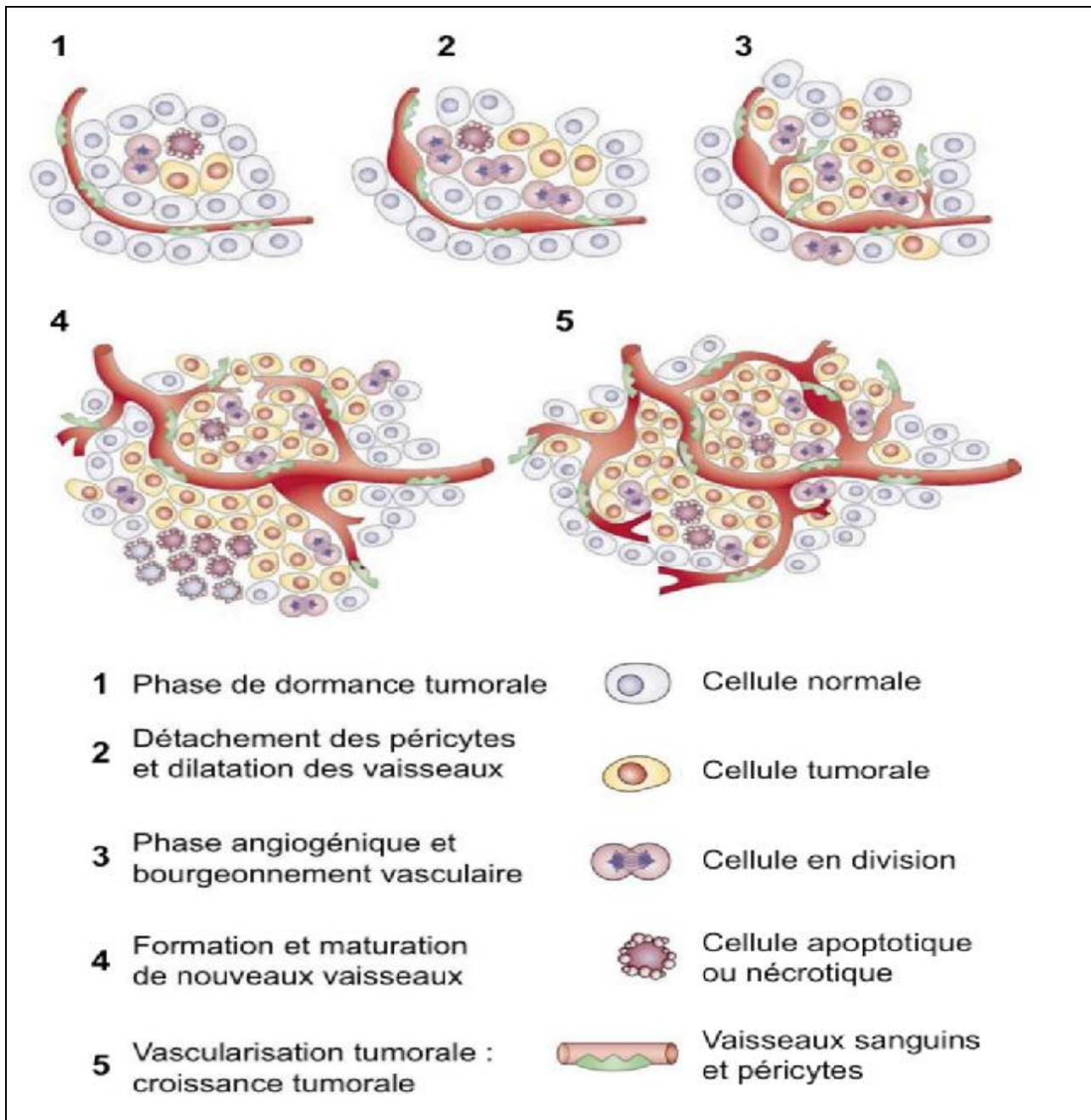


Figure 3 : Les principales étapes du « Switch Angiogénique » [21].

Le « switch angiogénique » est une étape clé du développement tumoral qui dépend de la nature de la tumeur et du microenvironnement. La plupart des tumeurs débute leur croissance de façon a-vasculaire avant d'atteindre un état de dormance (1) caractérisé par un équilibre entre prolifération et apoptose. Le « switch angiogénique » doit alors se produire pour permettre la croissance exponentielle de la tumeur. L'angiogenèse débute par la dilatation des vaisseaux (2) puis le bourgeonnement vasculaire (3) et enfin la formation et la maturation de nouveaux vaisseaux (4). L'angiogenèse se poursuit tout au long de la croissance tumorale afin d'assurer un apport correct en oxygène et nutriments (5).

Dans ces conditions, de nouveaux vaisseaux sanguins se développent. Ils ont des caractéristiques uniques et sont complètement différents des vaisseaux sanguins normaux. Les nouveaux vaisseaux formés permettent l'apport en oxygène et nutriments au sein de la tumeur et favorisent le développement tumoral. Cependant, les vaisseaux tumoraux sont très différents des vaisseaux normaux. Ces néo-vaisseaux ont une structure et une fonction anormale [22]. La vascularisation est complètement désorganisée. Les vaisseaux sont dilatés, tortueux et très souvent hémorragiques. Leur diamètre est irrégulier. Ils sont caractérisés par des branchements et des dérivations excessifs. Cette structure anarchique est responsable d'un flux sanguin variable et chaotique [23]. Ces vaisseaux présentent également un défaut de maturation. La paroi possède des fenestrations avec des jonctions intercellulaires très lâches. La membrane basale est souvent discontinue ou absente. Le recouvrement des vaisseaux par les péricytes n'est pas optimal [24]. Cette vascularisation anormale et perméable entraîne l'apparition d'une hypertension interstitielle. Elle favorise également l'apparition de zones hypoxiques et une acidification de la tumeur. Enfin, l'ensemble de ces caractéristiques implique un défaut de perfusion de la tumeur qui limite la délivrance des molécules thérapeutiques [22]. La tumeur reste hypoxique malgré cette néo vascularisation. Ce maintien de l'hypoxie entraîne une surproduction continue du facteur de croissance des cellules endothéliales, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces conditions favorisent une aggravation persistante du phénotype anormal des vaisseaux tumoraux. L'hypoxie et le VEGF entraînent des modifications majeures de la structure vasculaire. La diminution de l'intégrité vasculaire facilite l'invasion des cellules tumorales [25] et favorise la dissémination métastatique. L'apparition des métastases est un des plus importants facteurs de mauvais pronostic chez les patients. Plus de 90% des décès des suites d'un cancer surviennent après

l'apparition des métastases. Le défaut en oxygène favorise également l'apparition de résistances à la radiothérapie [26] et la sélection de cellules plus agressives résistantes à l'hypoxie. Cette néo-vascularisation favorise la progression tumorale et limite l'efficacité de certains traitements anti-tumoraux. Différents signaux entraînent ce «switch angiogénique»; un stress métabolique, l'hypoxie, une baisse du pH, l'inflammation, une chute de la glycémie ou l'activation d'oncogènes [27-30] (Figure 4). Dans des conditions physiologiques, il existe un équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques. Au sein d'une tumeur, cet état d'équilibre est perdu. Les vaisseaux sanguins sont en remodelage constant pour répondre à la croissance tumorale rapide. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est indispensable au développement tumoral. En absence de néo-vascularisation, une nécrose [31] ou une apoptose [32] des cellules tumorales est observée.

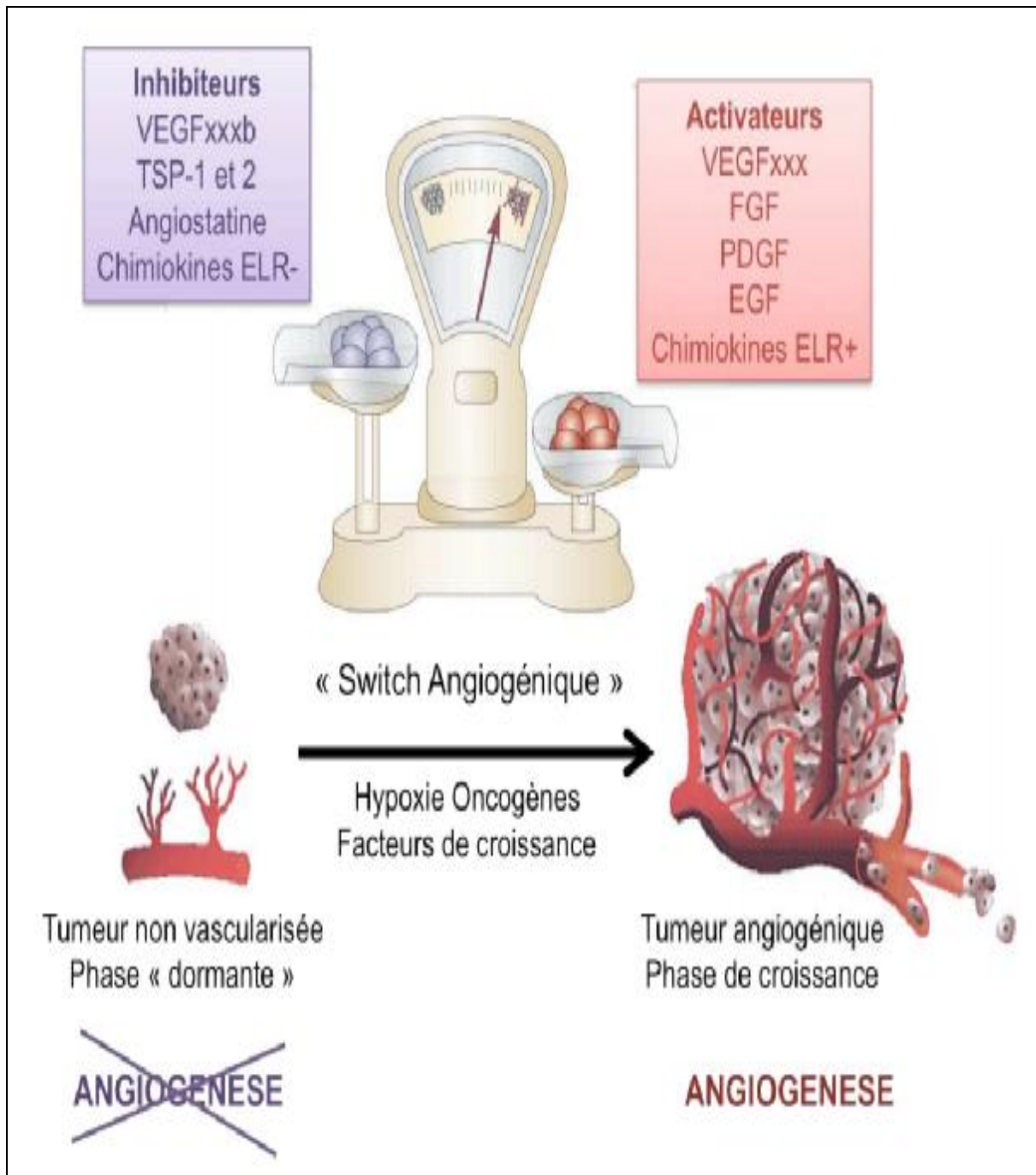


Figure 4 : La balance angiogénique, d'un état d'équilibre à la croissance tumorale [21].

Les conditions hypoxiques, l'activation de certains oncogènes et la présence de différents facteurs de croissance favorisent la production de facteurs pro-angiogéniques et inhibent celle des facteurs anti-angiogéniques. Le déséquilibre de cette balance en faveur des facteurs proangiogéniques active de l'angiogénèse et favorise la croissance tumorale et la dissémination métastatique.

## 5. Les inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse

Des inhibiteurs naturels de l'angiogenèse ont été découverts dès les années 90; la thrombospondine-1 (TSP-1), l'angiostatine et l'endostatine [33]. Durant ces dix dernières années, des dizaines d'autres molécules ont été identifiées [34,35]. L'angiostatine et l'endostatine inhibent la prolifération et la migration des cellules endothéliales in vitro et la croissance tumorale de carcinomes du poumon, de fibrosarcomes et de mélanomes in vivo [36-39]. Les thrombospondines 1 et 2 (TSP-1 et TSP-2), possèdent également des propriétés anti angiogéniques [40,41]. TSP-1 inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales in vitro et inhibe la néo-vascularisation in vivo [42]. TSP-2 contrôle la vascularisation des organes [43]. L'expression de ces inhibiteurs est détectée dans la circulation de souris et de personnes saines. Inhiber l'expression de ces facteurs favorise la croissance des tumeurs chez la souris et à l'inverse, si leur expression est augmentée, la croissance tumorale est bloquée [44,45]. La cicatrisation et le dépôt de graisses sont également altérés lorsque l'expression de ces protéines est modifiée [46,47].

Ces résultats suggèrent que dans des conditions normales, ces inhibiteurs servent de régulateurs physiologiques modulant l'angiogenèse de façon transitoire, par exemple, lors de la réparation tissulaire et de la cicatrisation. Ils jouent également un rôle de barrière naturelle à l'induction ou la persistance de l'angiogenèse au cours du développement tumoral [5].

## 6. Les facteurs pro-angiogéniques

L'angiogenèse est dépendante de la production par les cellules tumorales de facteurs proangiogéniques. Les cellules du microenvironnement tumoral, favorisent l'angiogenèse et le développement tumoral. Les cellules impliquées dans ce mécanisme sont les cellules immunitaires, les cellules musculaires et les cellules stromales. Par exemple, le recrutement de macrophages au cours des étapes précoces du développement tumoral favorise le « switch angiogénique » dans le cancer du sein [48]. Les facteurs pro-angiogéniques capables de stimuler la prolifération, la migration et l'organisation tubulaire des cellules endothéliales sont nombreux. Les plus étudiés appartiennent à la famille du VEGF et le FGF-2 qui est le premier facteur de croissance pro-angiogénique identifié [49]. Le « switch angiogénique » est une étape indispensable à la progression tumorale favorisant la croissance tumorale et la formation de métastases (Figure 4). L'angiogenèse est donc une cible de choix dans le traitement des cancers. Au cours de la progression tumorale, l'angiogenèse est réactivée et permet une formation continue de nouveaux vaisseaux sanguins qui favorisent l'expansion tumorale. L'angiogenèse est induite de façon précoce au cours du développement tumoral aussi bien dans des modèles animaux que chez l'Homme mais est importante à tous les stades de la progression tumorale. Il existe une gradation dans le « switch angiogénique ». Certaines tumeurs, mêmes très agressives, ne sont que très faiblement vascularisées alors que d'autres tumeurs de grade clinique moins élevé sont très angiogéniques et richement vascularisées. Ces observations suggèrent qu'après l'induction de l'angiogenèse tumorale, la néo-vascularisation est variable et dépend d'une régulation fine par les cellules tumorales et le microenvironnement tumoral [21,50].



### a. Le rôle du microenvironnement tumoral

Un grand nombre de cellules dérivées de la moelle osseuse contribuent à l'angiogenèse tumorale. Les macrophages, les neutrophiles, les mastocytes et les progéniteurs myéloïdes participent à l'induction de l'angiogenèse et à son maintien au cours du développement tumoral et favorisent l'invasion tumorale [51]. Ces cellules protègent les vaisseaux de l'effet des drogues ciblant les cellules endothéliales [52] et sont impliquées dans l'apparition de résistances aux traitements anti-angiogéniques. Les cellules hématopoïétiques influencent l'angiogenèse tumorale. Des précurseurs hématopoïétiques exprimant le VEGFR-1 et des monocytes exprimant Tie-2 se retrouvent proches de la tumeur et libèrent des molécules pro-angiogéniques qui favorisent l'angiogenèse [53]. Les macrophages se différencient au sein de la tumeur en macrophage de type M2 possédant un phénotype pro-angiogénique. Ils stimulent l'angiogenèse en libérant du PlGF qui favorise la désorganisation des vaisseaux [54]. Les cellules dérivées de la moelle osseuse exprimant le récepteur CXCR4 sont retenues dans la tumeur via la production de CXCL12 (ou SDF-1 pour «Stromal Cell Derived Factor 1»), le ligand du récepteur CXCR4. Ces cellules augmentent l'angiogenèse tumorale en sécrétant des facteurs pro-angiogéniques. Ces résultats suggèrent que ces cellules favorisent l'apparition des résistances aux traitements anti-angiogéniques [55]. Les fibroblastes infiltrant la tumeur induisent le recrutement des cellules progénitrices endothéliales et sécrètent des facteurs pro-angiogéniques [56,57] (Figure 5).

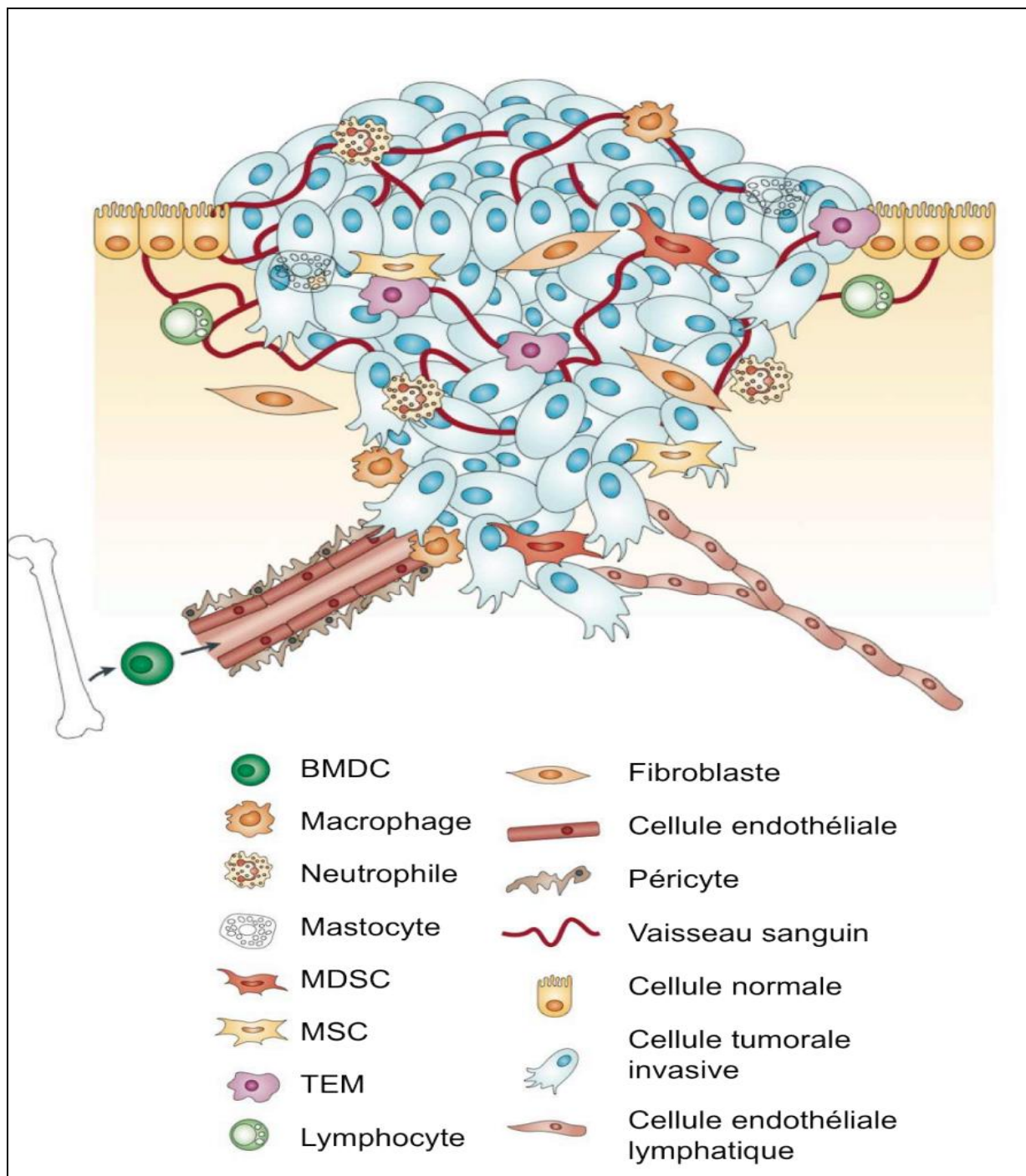


Figure 5 : Le microenvironnement tumoral primaire [58].

Au sein d'une tumeur primaire les cellules cancéreuses sont entourées d'un microenvironnement tumoral complexe comprenant différentes cellules. Parmi ces cellules on retrouve entre autres, des cellules endothéliales de la circulation sanguine et lymphatique, des fibroblastes et des cellules dérivées de la moelle osseuse (BMDC) comme les macrophages, les cellules myéloïdes suppressives (MDSC), les monocytes exprimant Tie-2 (TEM) et les cellules souches mésenchymateuses (MSC). Ces cellules amplifient les différentes étapes du développement tumoral dont l'angiogenèse.

### b. Les facteurs de croissance

Le premier facteur de croissance angiogénique à avoir été découvert est le FGF-2 pour «Fibroblast Growth Factor 2». Il stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales, la dégradation de la matrice extracellulaire et la modulation des molécules d'adhésion. D'autres facteurs de croissance régulent la croissance et le maintien des vaisseaux sanguins. Parmi ces facteurs, le VEGF est le plus important [59]. La plupart des thérapies anti-angiogéniques utilisées en clinique ciblent le VEGF ou ses récepteurs. Actuellement, le ciblage d'autres membres de la famille du VEGF est en cours d'évaluation thérapeutique. Les angiopoïétines (Ang-1, Ang-2 et Ang-4) et leurs récepteurs à activité tyrosine kinase (Tie-1 et Tie-2) deviennent des cibles thérapeutiques intéressantes. Le système Ang/Tie permet le recrutement des péricytes. Il régule la maturation et la plasticité des vaisseaux sanguins [60].

## II. le VEGF

La famille du VEGF comporte sept membres appelés respectivement VEGF-A, encore connu sous la terminologie VPF (vascular permeability factor), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, tous présents chez les mammifères, VEGF-E (décrit chez les parapoxviridae), VEGF-F (encore dénommé svVEGF pour snake venom VEGF mis en évidence dans le venin de vipère) et PlGF (pour placental growth factor). Ces variants partagent une séquence commune comportant, notamment, huit résidus cystéine, répartis de manière caractéristique et conservée, impliqués dans des ponts disulfure intra- et intercaténaux. Ces différents facteurs exercent leurs propriétés spécifiques après fixation sur trois récepteurs différents appartenant à la famille des récepteurs couplés à une tyrosine kinase. Ces récepteurs sont appelés VEGFR-1 (encore appelé Flt-1 pour Fms-like tyrosine kinase-1), VEGFR-2 (encore désigné sous les appellations Flk-1 pour fetal liver kinase-1 et chez l'homme KDR pour kinase insert domain-containing receptor) et VEGFR-3 (encore appelé Flt-4 pour Fms-like tyrosine kinase4). Une fixation à d'autres variétés de récepteurs non spécifiques, tels que les récepteurs des sémaphorines NRP-1 (pour neuropiline-1) et NRP-2 (pour neuropiline-2) ou aux HSPGs (heparan sulfate proteoglycans), a été décrite pour certains [61].

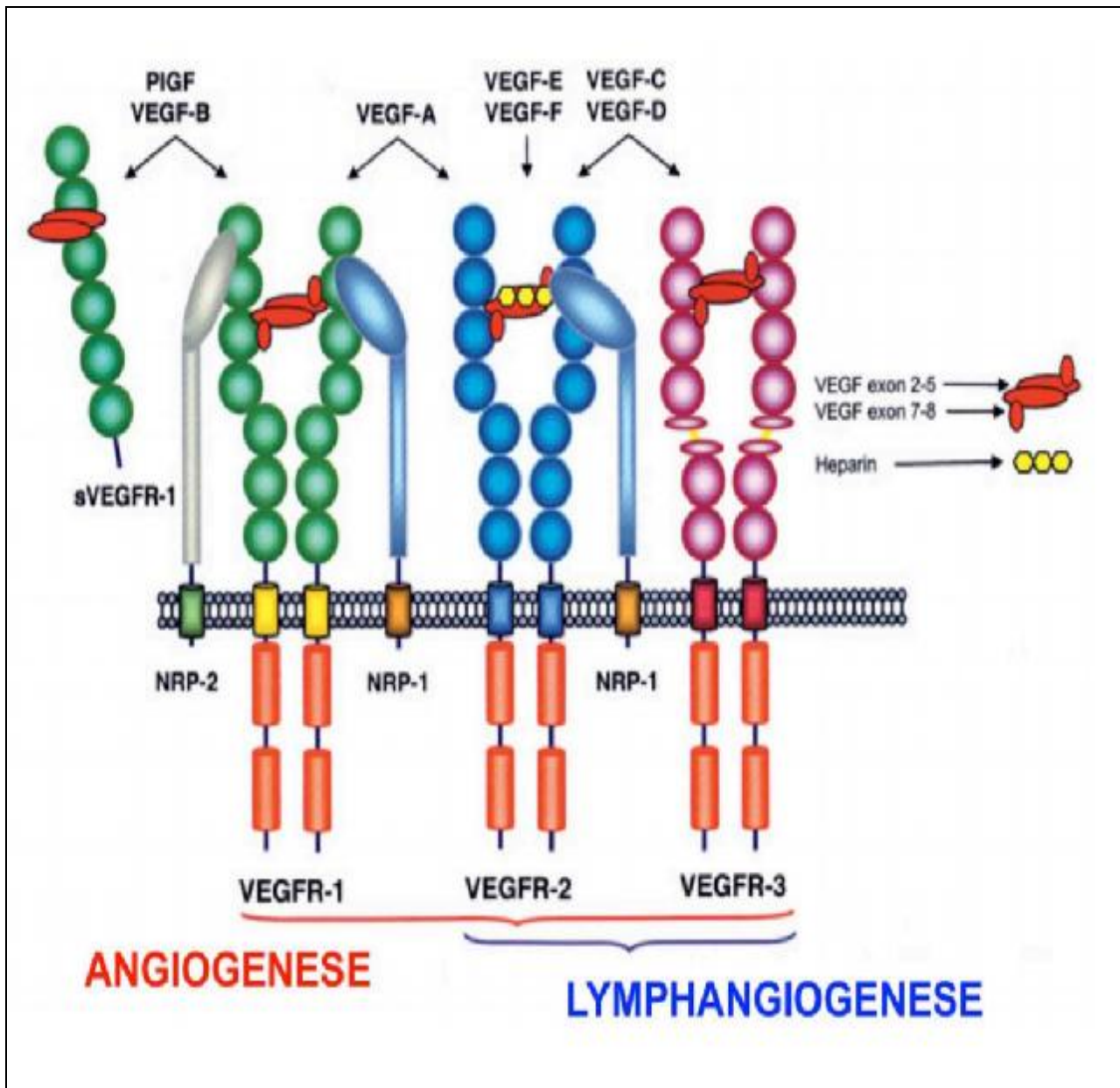


Figure 6 : Représentation schématique de la famille du VEGF et de ses récepteurs [62].

Ce schéma illustre la liaison des différentes isoformes de VEGF sur les récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 et le recrutement potentiel des corécepteurs NRP-1 et NRP-2. La liaison du VEGF sur ses récepteurs induit l'activation de plusieurs voies de signalisation qui favorisent l'angiogenèse ou la lymphangiogenèse ou les deux, en fonction du type de ligand et du récepteur impliqués.

## 1. La famille des VEGF [61]

### a. Le VEGF-A

Le VEGF-A existe sous neuf isoformes distinctes résultant de l'épissage alternatif du même gène : les VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEGF162, VEGF165, VEGF165b, VEGF183, VEGF189 et VEGF206. Ce gène, constitué de huit exons séparés par sept introns, est situé sur le chromosome 6p21.3. Les isoformes humaines sont les VEGF121, VEGF145, VEGF165, isoforme le plus sécrété par les cellules, VEGF189 et VEGF206. Certaines propriétés sont communes, d'autres propres à chacune de ces variétés, résultant notamment des propriétés de fixation sur les différents récepteurs. La plupart des activités sont stimulatrices, sauf pour le VEGF165b qui exercerait des effets inhibiteurs. Le VEGF est produit par les macrophages, les lymphocytes T activés et même par les cellules endothéliales elles-mêmes, ainsi que par une grande variété de tissus normaux ou pathologiques. Les cellules sécrètent préférentiellement certains isoformes (VEGF121, VEGF165 et VEGF189) tandis que la séquestration par la matrice extracellulaire d'isoformes tels que les VEGF 183, 189 ou 206 permet leur relargage à partir de ces points d'ancrage soit après l'action de l'héparine ou d'héparinases, soit encore plus rapidement après clivage à l'extrémité C-terminale sous l'action de la plasmine ou de l'urokinase. Le VEGF-A a initialement été appelé VPF en raison de son aptitude à majorer la perméabilité vasculaire de capillaires cutanés et à stimuler la production de liquide d'ascite. Il stimule la multiplication, l'agencement en formations tubulaires, l'arborescence et la migration des CE. Il prolonge la survie de ces cellules en induisant l'expression de protéines antiapoptotiques telles que Bcl-2 et A1 dans les CE. Il stimule la vasodilatation en induisant la NO synthase endothéliale (eNOS) et en majorant la production de NO.

Des actions sur d'autres variétés cellulaires ont été décrites : effet mitogène sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, sur les cellules de Schwann et certaines fibres musculaires lisses, effet protecteur sur les motoneurones anoxiques et dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Des effets hématologiques ont été décrits : développement de colonies leucocytaires, chimiotactisme positif vis-à-vis des monocytes, activation de la coagulation.

#### b. Le VEGF-B

Le gène du VEGF-B, situé sur le chromosome 11q13 est constitué de huit exons et six introns. Chez l'homme, il code pour au moins deux isoformes, le VEGF-B167, présent dans de nombreux tissus, notamment les muscles squelettique et cardiaque et le tissu adipeux brun, et le VEGF-B186 présent dans de moins nombreux tissus. Le VEGF-B peut se fixer sur VEGFR-1 et Nrp-1, et peut s'hétérodimériser avec le VEGFA. Son rôle in vivo est encore mal connu, mais l'hypoxie n'est pas un inducteur de son expression. La souris knock-out (KO) homozygote pour le gène du VEGF-B a un cœur de plus petite taille et présente une revascularisation myocardique moins efficace après un infarctus, suggérant l'implication du VEGF-B dans l'angiogenèse coronarienne.

#### c. Le VEGF-C

Le gène du VEGF-C a été localisé en 4q34. Il est constitué de sept exons et code pour un précurseur protéique qui subit une maturation protéolytique sous l'action de protéases du milieu extracellulaire. Le VEGF-C ainsi activé est un hétérodimère capable de se lier avec une haute affinité à VEGFR-2 et VEGFR-3. C'est également un ligand de Nrp-2. Il est exprimé dans plusieurs tissus dont la thyroïde, le cœur, les ovaires, l'intestin grêle et le placenta. Il stimule la prolifération, la migration et la survie des CE. Son rôle principal semble être une stimulation de la lymphangiogenèse qui serait médiée via les voies de signalisation du VEGFR-3.

Ainsi, la souris KO homozygote pour le gène VEGF-C meurt in utero, dépourvue de vaisseaux lymphatiques, et très œdématiée. À l'inverse, la surexpression de VEGF-C chez la souris transgénique entraîne une hyperplasie lymphatique.

#### d. Le VEGF-D

Cette glycoprotéine qui a 48 % d'homologie avec le VEGF-C subit un processus de maturation protéolytique identique à ce dernier et se fixe à VEGFR-2 et VEGFR-3 chez l'homme (seulement à VEGFR-3 chez la souris). Son gène a été reconnu en Xp22.31. L'absence de VEGF-D n'affecte guère la vie intrautérine. Un rôle dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse associées au développement tumoral a été évoqué, favorisant notamment la diffusion métastatique.

#### e. Le VEGF-E

Découvert dans le génome du virus de l'Orf, le VEGF-E pourrait être responsable en partie des images histologiques cutanées riches en capillaires dilatés caractéristiques de ces infections. Tous les variants du VEGF-E sont des ligands de VEGFR-2 et stimulent la prolifération des CE et la perméabilité vasculaire. Certains peuvent également se lier à Nrp-1.

#### f. Le VEGF-F ou svVEGF

Découverts récemment dans des venins de serpents, les deux variants du VEGF-F (vammin et VR-1), partagent 50 % de la structure primaire du VEGF<sub>165</sub>. La fixation peut se faire à VEGFR-1 (VR-1, liaison de haute affinité) et VEGFR-2 (vammin, liaison de haute affinité et VR-1, liaison de faible affinité), mais ni avec VEGFR-3, ni avec Nrp-1. On attribue à ces variants du svVEGF une action délétère au cours de l'envenimation, sans pour autant en connaître encore toutes les subtilités.



### g. Le PIGF

Découvert dans le placenta humain en 1991, le PIGF, également exprimé dans le cœur et le poumon, existe sous quatre isoformes résultant de l'épissage alternatif du même gène, constitué de sept exons, localisé dans le chromosome 14q24, les PIGF-1 (PIGF131), PIGF-2 (PIGF152), PIGF-3 (PIGF203) et PIGF-4 (PIGF224). Compte tenu d'une structure cristalline proche de celle du VEGF-A, le PIGF peut se fixer sur le récepteur VEGFR-1. En revanche, il ne se fixe sur le VEGFR-2 qu'à l'état d'hétérodimère PIGF-VEGF, l'isoforme PIGF-2 étant également capable de se fixer sur les récepteurs Nrp-1 et Nrp-2. Les isoformes paires peuvent fixer l'héparine. Si l'absence du gène n'entrave pas l'angiogenèse intra-utérine chez la souris, elle affecte l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire au cours des phénomènes inflammatoires, ischémiques, néoplasiques et de cicatrisation, soulignant le rôle fondamental de la voie de signalisation du VEGFR-1 au cours de ces processus. Les différents variants de VEGF que nous venons de décrire exercent leur activité après fixation sur des récepteurs appartenant aux récepteurs couplés à une tyrosine kinase de la même sous-classe que les récepteurs du PDGF et du FGF (fibroblast growth factor). Ces récepteurs ont été identifiés, à l'origine, dans les CE. Ils peuvent également se fixer sur des corécepteurs, définis comme des molécules capables de lier le VEGF, mais dépourvues d'activité catalytique couplée, tels que les héparansulfates protéoglycans (HSPGs) et les neuropilines. Les récepteurs appartenant aux récepteurs couplés à une tyrosine kinase sont respectivement les VEGFR-1, 2 et 3.

## 2. Les récepteurs du VEGF [61]

### a. Le VEGFR-1

Le VEGFR-1 est un récepteur de haute affinité pour VEGF-A, VEGF-B, PlGF et svVEGF. Cette protéine de 180 kD est exprimée non seulement par les CE, mais aussi par les péricytes, les cellules trophoblastiques placentaires, les cellules musculaires lisses vasculaires, les ostéoblastes, les cellules du système monocyttaire macrophagique, les cellules mésangiales du rein, certaines cellules souches hématopoïétiques et des cellules tumorales. L'épissage alternatif du gène de VEGFR-1 est à l'origine d'un variant plus court, soluble, (flt-1 soluble ou sVEGFR-1) capable de piéger le VEGF, et d'exercer de fait un rôle inhibiteur vis-à-vis de l'action du VEGF. L'expression génique du VEGFR-1 est stimulée par l'hypoxie et l'activation de la voie de HIF-1. Les ligands du VEGFR-1 entraînent une réponse excessivement faible par rapport à celle induite par la fixation sur VEGFR-2, notamment en termes de survie et de prolifération des CE. En revanche, le VEGF-1 exerce un rôle dans la migration des CE et des cellules monocytaires macrophagiques, dans le recrutement des cellules souches hématopoïétiques et dans l'angiogenèse pathologique.

### b. Le VEGFR-2

Le VEGFR-2 est une glycoprotéine de 200-230 kD capable de fixer VEGF-A avec une plus faible affinité que VEGFR-1, VEGF-C et VEGF-D, VEGF-E et svVEGF. Il a été démontré que la voie de signalisation du VEGFR-2 est la voie de stimulation principale des CE par le VEGF, notamment en termes de vasodilatation, de prolifération et de migration. Le VEGFR-2 est exprimé par les CE et des précurseurs circulants de ces CE, les cellules musculaires lisses vasculaires, les cellules canalaire pancréatiques, certaines cellules souches hématopoïétiques et rétiniennes et des cellules tumorales. Comme pour VEGFR-1, une forme tronquée du VEGFR-2 pourrait exercer un effet régulateur dans le contrôle de l'angiogenèse induite par le VEGF.

### c. Le VEGFR-3

Le VEGFR-3 est une glycoprotéine de 170–190 kD qui fixe les VEGF-C et D. Durant le développement, il est exprimé par toutes les variétés de CE, tandis que chez l'adulte son expression est limitée aux CE lymphatiques et des capillaires fenêtrés. Il est essentiel pour le développement vasculaire embryonnaire et pour la lymphangiogenèse. Une mutation de ce récepteur est à l'origine d'un lymphœdème congénital chez l'homme.

### d. Les neuropilines

Les neuropilines NP-1 (Nrp-1) et NP-2 (Nrp-2) sont des récepteurs dépourvus de domaine tyrosine kinase intracellulaire. Ils lient des sémaphorines de classe 3 qui interviennent comme agents répulsifs durant la croissance axonale. Pour exercer un effet au cours de l'angiogenèse, ils doivent interagir avec des récepteurs dotés d'un domaine tyrosine kinase, d'où leur déclassement en corécepteurs. Ainsi, NP-1 peut se combiner à VEGFR-1 et VEGFR-2 pour former un complexe qui amplifie la liaison de VEGF<sub>165</sub>. Les NP peuvent être exprimées par des cellules tumorales, permettant d'expliquer une fixation de VEGF sur ces cellules en l'absence de VEGFR.

### 3. Rôles du VEGF dans l'angiogenèse physiologique [61]

#### a. Rôle dans le développement embryonnaire

Le VEGF exerce un rôle fondamental au cours de l'embryogenèse confirmé par les travaux conduits chez la souris knockout (KO) pour le gène. Les isoformes du VEGF de la souris comportent un acide aminé de moins que les équivalents humains. Les souris KO homozygotes pour le VEGF-A (VEGF-A<sup>-/-</sup>) meurent à E8-E10,5 (8e-10,5e jour de vie embryonnaire), les souris hétérozygotes (VEGF-A<sup>+/-</sup>) à E11- E12, témoignant du rôle essentiel du VEGF-A durant la vie embryonnaire. L'analyse des lésions incrimine une altération profonde du développement vasculaire. Une réduction significative des cellules de la lignée érythrocytaire dans le sac vitellin est également observée. Chez les souris KO homozygotes pour certains isoformes du VEGF-A, les constatations diffèrent suivant l'isoforme restante. Ainsi, la moitié des souris VEGF-A<sup>120/120</sup> qui n'exprime que l'isoforme VEGF-A<sup>120</sup> meurt peu après la naissance de phénomènes hémorragiques multiviscéraux, les autres 50 % mourant avant le 14e jour de vie d'insuffisance cardiaque, des suites d'une cardiomyopathie ischémique. Une réduction de l'arborescence capillaire et des anomalies vasculaires rétinienne et du squelette sont également observées. Les souris VEGF-A<sup>188/188</sup> souffrent de nanisme, d'atteintes ostéoarticulaires diverses et d'une altération du développement artériel rétinien tandis que les souris VEGF-A<sup>164/164</sup> sont saines. Les récepteurs fixant le VEGF-A sont VEGFR-1, VEGFR-2, les hétérodimères VEGFR-1 et 2, NRP-1 (VEGF<sup>165</sup>) et NRP-2 (VEGF<sup>145</sup> et VEGF<sup>165</sup>). La perte du gène de VEGFR-1 ou VEGFR-2, à l'état homozygote, a comme conséquence une létalité entre 8,5 et 9,5 jours de vie embryonnaire, suggérant là encore un rôle fondamental de ces récepteurs dans la vasculogenèse. Toutefois, si la souris VEGFR-2<sup>-/-</sup> présente les stigmates d'une hématopoïèse défectueuse et succombe à la carence du développement des structures vasculaires secondaire à une croissance défectueuse

des CE, la souris VEGFR-1-/- meurt en raison d'une prolifération excessive et anarchique des CE, d'une désorganisation du développement circulatoire ou d'une insuffisance cardiaque. Ces résultats suggèrent que la voie du VEGFR-2 est la voie privilégiée de la stimulation de l'angiogenèse durant l'embryogenèse tandis que le VEGFR-1 exerce un contrôle inhibiteur sur ce développement vasculaire pour en éviter l'anarchie. L'atteinte des Nrp, outre des anomalies neurologiques liées à leur fonction première, entraîne des perturbations du développement vasculaire embryonnaire létales entre les 12e et 13e jour de vie intra-utérine pour la souris Nrp1-/-, une mortalité périnatale de l'ordre de 40 % pour la souris Nrp2-/- et une mortalité plus précoce, aux alentours du 11e et du 12e jours de la vie intra-utérine en cas de double délétion homozygote Nrp1-/-, Nrp2-/-.



Figure 7 : Sac vitellin chez des embryons de souris E10,5 VEGF+/+ ou VEGF +/-  
[63].

Il n'existe pas de réseau vasculaire apparent chez les embryons hétérozygotes, non viables.

### b. Rôles après la naissance

Le VEGF est impliqué dans le bon déroulement de deux processus physiologiques importants : la cicatrisation et le cycle féminin.

#### i. Le VEGF et cicatrisation

Suite à une plaie, les plaquettes activées par le sous endothélium relarguent des cytokines qui vont activer les processus de coagulation et de cicatrisation. Les thrombocytes libèrent également du VEGF qui va attirer sur les lieux les monocytes et neutrophiles circulants. Du VEGF est également libéré par les monocytes ainsi recrutés, les CE et les kératinocytes locaux. Le VEGF va stimuler l'angiogenèse locale, la vasculogenèse et la perméabilité microcirculatoire, ce qui pourrait stimuler la formation du tissu de granulation. Le VEGF stimule enfin les péricytes qui vont engainer les néovaisseaux. Le VEGF favorise la consolidation de fractures osseuses.

#### ii. Le VEGF et cycle menstruel

Le VEGF intervient au cours des processus vasculaires impliqués dans le déroulement normal du cycle menstruel. Il a une expression maximale durant la phase lutéale précoce, lorsque le développement de néovaisseaux doit être maximal pour le bon développement du corps jaune. Cette expression décroît au milieu de la phase progestative puis s'annule juste avant les règles

#### 4. Rôles du VEGF dans l'angiogenèse tumorale [61]

De nombreux arguments expérimentaux associent la croissance tumorale, le développement de métastases [64] et la croissance des vaisseaux sanguins [65,66,67]. La plupart des cancers humains étudiés expriment de l'ARNm du VEGF et/ou produisent du VEGF de façon accrue [68,69,70]. Dans un premier temps, le VEGF va induire la lyse de la membrane basale et de la matrice extracellulaire en stimulant l'expression et le relargage de plusieurs enzymes protéolytiques. Cette étape est indispensable pour l'invasion des tissus environnants par les vaisseaux néoformés. Le VEGF va ensuite activer les cellules endothéliales en favorisant leur prolifération, leur migration et leur organisation en microtubules. Celui-ci est également responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que de la favorisation de la survie des cellules endothéliales.

Le VEGF possède d'autres niveaux d'action sur des types cellulaires différents. Il inhibe les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, mobilise les macrophages et les cellules progénitrices des cellules endothéliales, l'ensemble favorisant le développement du réseau vasculaire et d'un microenvironnement favorable à la croissance des cellules tumorales [71,72].

##### a. Migration des cellules endothéliales

D'après les différentes études réalisées, la migration des cellules endothéliales serait sous le contrôle uniquement du VEGFR-2. Certaines études sembleraient faire intervenir le VEGFR-1.

Il y a deux voies qui interviennent lors de la migration des cellules : la voie FAK (focal adhesion kinase) et la voie PI3K/AKT. La liaison du VEGF sur son récepteur VEGFR-2 entraîne la liaison de la protéine adaptatrice SHB (Src homology 2 domain containing adaptor protein B) sur ce même récepteur. Ce phénomène va engendrer l'activation de FAK et PI3K, responsables de la migration des cellules endothéliales. La migration pourrait également être régie par la voie p38/MAPK [71,73].



### b. Prolifération des cellules endothéliales

Le VEGF est également responsable de la prolifération des cellules endothéliales pour former un nouveau vaisseau. Il va venir se fixer sur le récepteur VEGFR-2, ce qui conduit à l'activation de la voie MAPK-ERK-1/2. La PLC- $\gamma$  (Phospholipase C) active la PKC (Protein kinase C) via la formation de diacylglycerol (DAG) et provoque l'augmentation de la concentration en  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire. La prolifération fait également intervenir la PI3K [71,73].

### c. Survie des cellules endothéliales

La survie des cellules endothéliales est un élément indispensable au maintien des vaisseaux néoformés. Le VEGF tient un rôle très important car il est capable de protéger ces cellules de l'apoptose induite par le TNF- $\alpha$  par exemple ou encore les radiations ionisantes. Lorsque les cellules sont en conditions de stress, la fixation du VEGF sur son récepteur VEGFR-2 entraîne l'activation de la voie PI3K et la phosphorylation de la protéine AKT/PKB (protein kinase B). Celle-ci est ainsi capable d'inhiber des protéines pro-apoptotiques telles que Bad. Il existe également une régulation des protéines anti-apoptotiques qui gère la survie des cellules. On peut citer par exemple la protéine Bcl-2. La phosphorylation de FAK maintient aussi la survie [71,73].

### d. Perméabilité vasculaire

Le VEGF a été tout d'abord mis en évidence comme facteur de perméabilité vasculaire. C'est quelques années plus tard que l'on a découvert ses capacités à stimuler la croissance des vaisseaux mais l'augmentation de la perméabilité vasculaire des microvaisseaux aux macromolécules reste une des actions dues au VEGF [71,73].

e. Autres rôles

Afin de permettre l'angiogenèse tumorale le mieux possible, le VEGF est responsable d'autres effets biologiques que l'on ne détaillera pas. On peut citer :

- Synergie avec le FGF-2 pour stimuler la migration des cellules endothéliales,
- Réponse angiogénique synergique avec l'angiopoïétine,
- Induit l'expression par les cellules endothéliales d'activateurs du plasminogène du type urokinase,
- Induit l'expression par les cellules endothéliales d'inhibiteurs des activateurs du plasminogène,
- Augmente l'expression par les cellules endothéliales de métalloprotéinases de la matrice,
- Augmente l'afflux de calcium dans les microvaisseaux,
- Induit l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales,
- Permet le chimiotactisme des monocytes,
- Inhibe la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) [71,73].

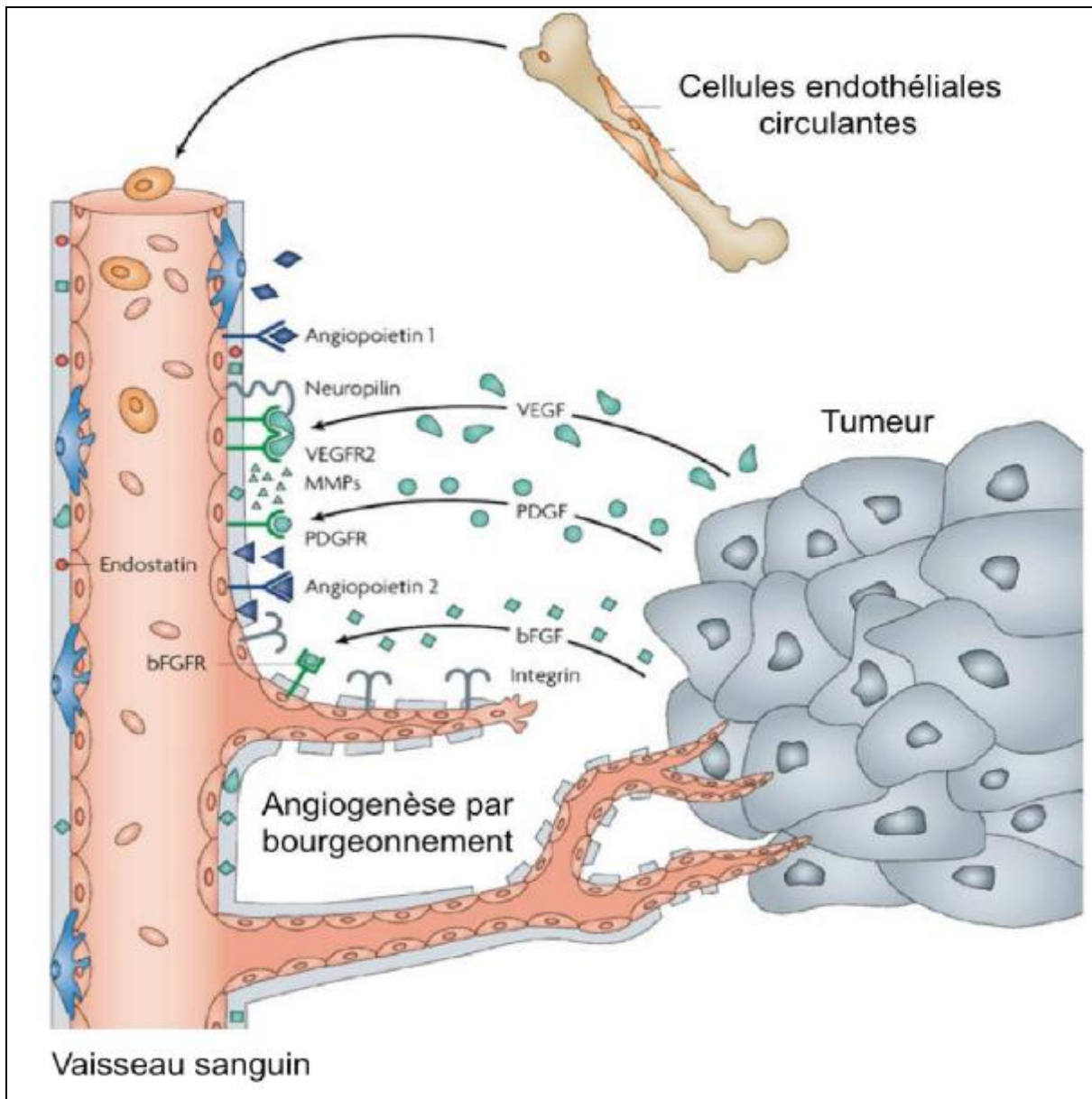


Figure 8 : Les principaux acteurs de l'angiogenèse tumorale [74].

Les tumeurs secrètent un grand nombre de facteurs de croissance (bFGF ou FGF-2, PDGF et VEGF). Ces facteurs angiogéniques agissent sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins proches de la tumeur. Ils stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins en activant leurs récepteurs à la surface des cellules endothéliales et en permettant le recrutement de précurseurs circulants à partir de la moelle osseuse. Les métalloprotéases (MMPs) et le système Ang/Tie sont également impliqués dans ce processus.

## 5. Régulation du VEGF

Un certain nombre de mécanismes sont impliqués dans le contrôle de l'expression du gène du VEGF, passant le plus souvent par la voie de la protéine kinase C, de la protéine kinase A ou des voies agissant par l'AMPc [75-79]. D'autres mécanismes indépendants de la voie de l'AMPc exercent également un rôle important dans le contrôle de l'expression du gène du VEGF, affectant soit la transcription de l'ARNm du VEGF, soit la stabilité de ce messenger [76,80-83]. Parmi les facteurs pouvant contrôler l'expression du VEGF, il convient de retenir certaines cytokines [83-86] et prostaglandines [81], et certaines hormones comme la progestérone [87], les estrogènes [78,89], les gonadotrophines [90], la TSH [91] ou l'angiotensine II [92], mais aussi des facteurs aussi divers que le glucose, les modulateurs de la protéine kinase C, les stimulants de l'adénylate-cyclase, l'oxyde nitrique, l'influx calcique, le degré de différenciation cellulaire, la chaîne de transport des électrons, les agents dépolarisants et le degré d'expression de certains oncogènes.

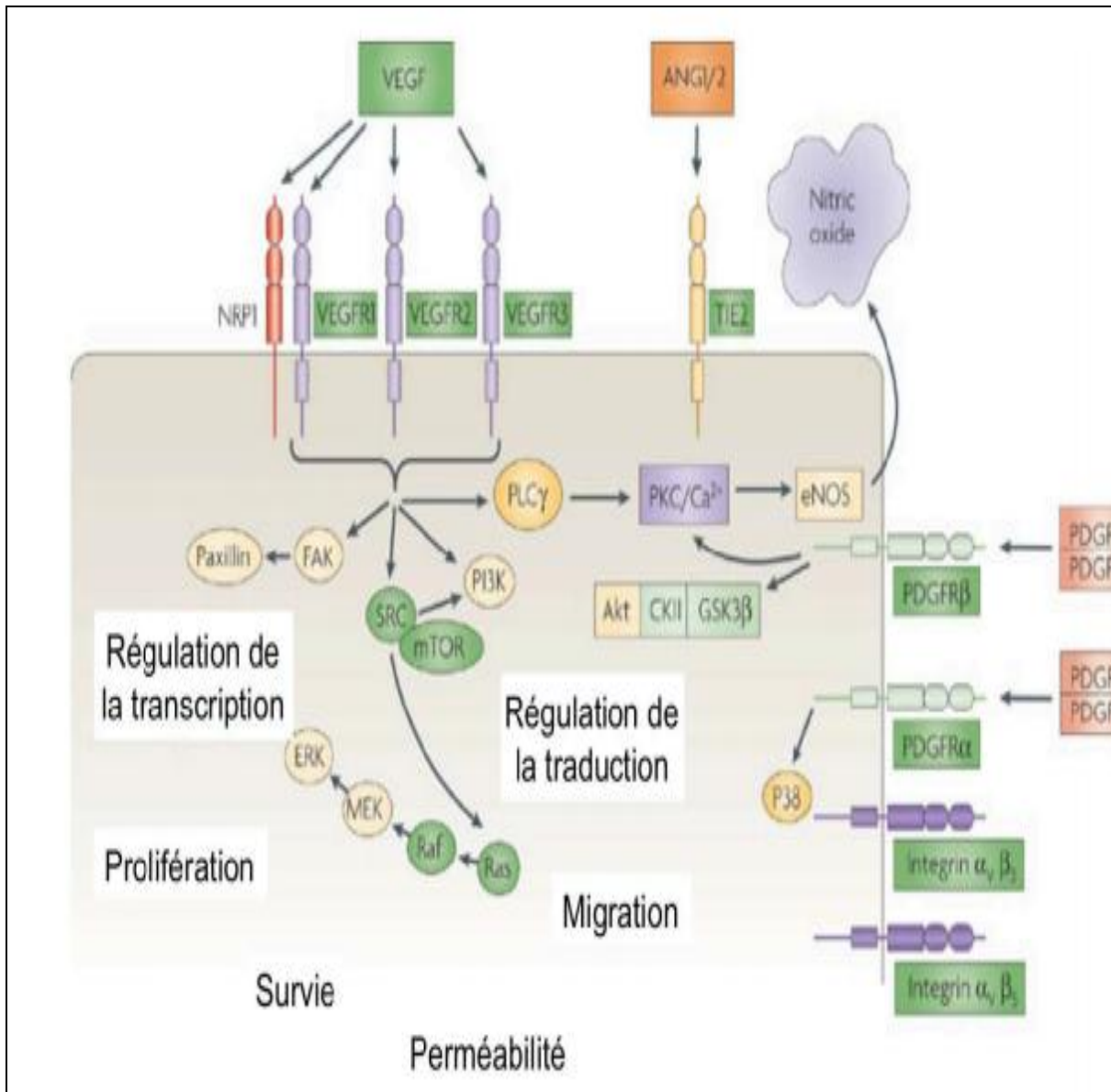


Figure 9 : Les récepteurs et les voies de signalisations impliqués dans l'angiogenèse [92].

Ce schéma illustre les principaux récepteurs et les voies de signalisations majeures impliquées dans la régulation de l'angiogenèse tumorale. Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales et leur activation favorise la survie, la prolifération et la migration de ces cellules. Les voies de signalisation activées en aval de ces récepteurs régulent l'expression de gènes et de protéines impliqués dans l'angiogenèse. Ces récepteurs sont également exprimés de façon aberrante à la surface des cellules tumorales. Les cellules tumorales secrètent les ligands de ces récepteurs et activent l'angiogenèse.

L'hypoxie joue un rôle prépondérant dans l'expression du gène du VEGF [93-95]. Cette hypoxie peut être d'origine systémique ou locale. Le VEGF joue le rôle d'un signal d'alarme, « les cellules appelant au secours » dans le contexte du stress hypoxique. S'agissant d'un phénomène à la fois aspécifique et général, cela permet d'expliquer l'ubiquité de l'expression du VEGF. L'induction du VEGF est stimulée par HIF-1 (hypoxiainducible factor 1), un facteur de transcription hétérodimérique qui se lie au promoteur du gène du VEGF. Une plus grande stabilité de l'ARNm du VEGF est également observée. Le bFGF stimule la synthèse de VEGF des fibres musculaires lisses vasculaires de lapin, action qui s'exerce en synergie avec les effets induits par l'hypoxie [96]. La différenciation cellulaire est un volant régulateur important de l'expression du gène du VEGF [75].

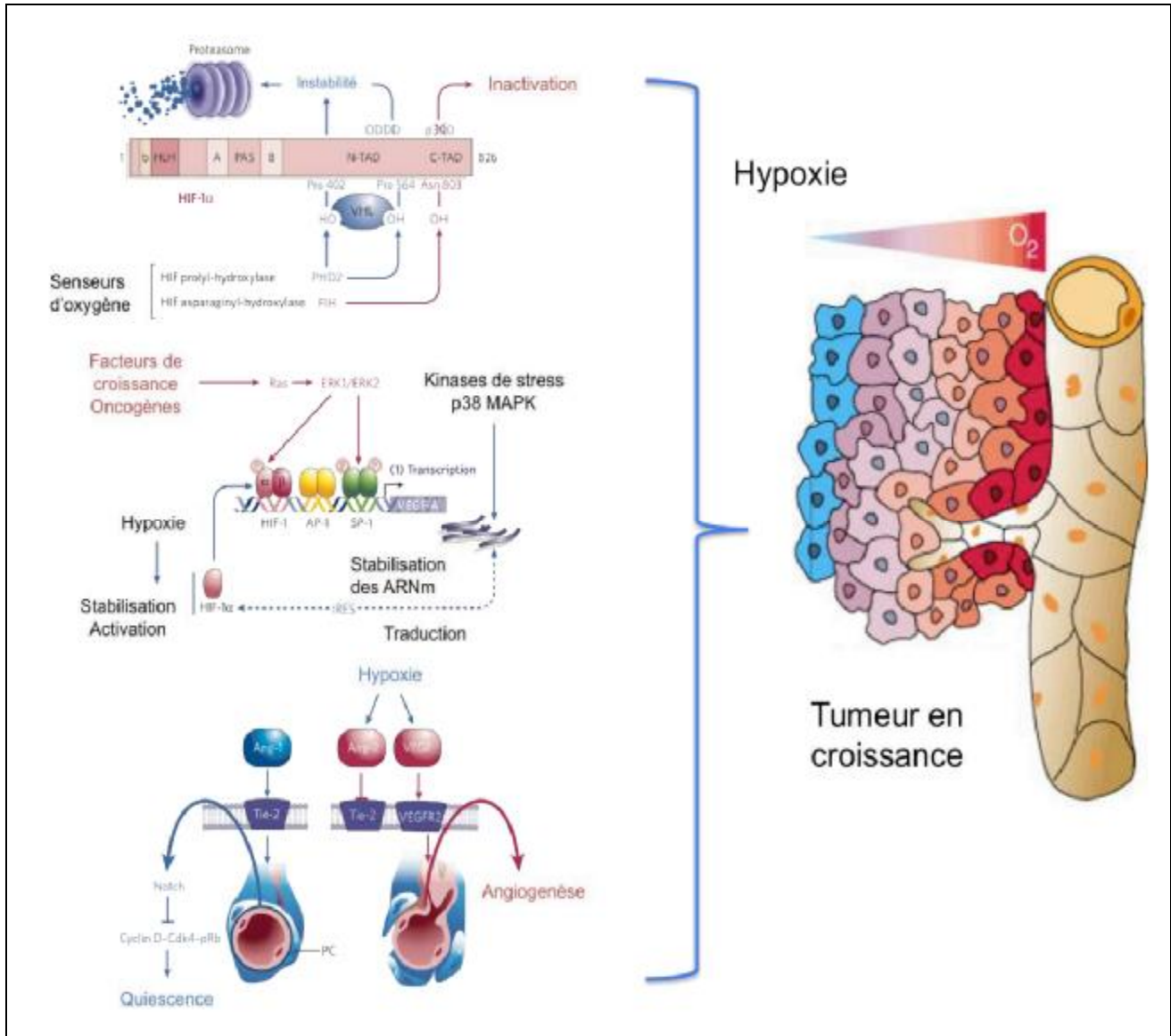


Figure 10 : La régulation de l'angiogénèse tumorale par l'hypoxie [97].

En normoxie, les senseurs d'oxygène contribuent à la destruction et à l'inactivation du facteur de transcription HIF-1. Dans une tumeur en croissance les cellules tumorales s'éloignent des vaisseaux sanguins intra-tumoraux ce qui entraîne la formation de zones hypoxiques où la pression en oxygène est très faible. En réponse à l'hypoxie intra-tumorale le facteur HIF-1 est stabilisé. Cette stabilisation induit la transcription de différents gènes impliqués dans l'angiogenèse tumorale, comme le VEGF. Les cellules tumorales hypoxiques augmentent la production de facteurs angiogéniques pour stimuler l'angiogenèse tumorale et rétablir une oxygénation normale et favoriser la croissance tumorale.

Le VEGF en tant que tel, même s'il stimule la croissance vasculaire et fait développer le réseau vasculaire des tissus tumoraux, n'est pas un oncogène [98]. Néanmoins, au moins deux oncogènes, src et ras, ainsi qu'un gène suppresseur de tumeurs (p53) participent à la régulation de son expression. Une mutation oncogénique ou une amplification de ras sont ainsi susceptibles de stimuler l'expression du VEGF [99,100] ou de potentialiser l'expression du VEGF induite par l'hypoxie [101]. L'induction hypoxique du VEGF semble faire intervenir les proto-oncogènes c-Src et Raf-1 [102]. Cette action serait inhibée par le gène suppresseur de tumeurs p53 [103]. Des formes mutées de p53 amplifieraient la réponse angiogénique, conférant une meilleure résistance aux conditions hypoxiques, et préviendraient l'apoptose hypoxique générée par les formes non mutées de p53 [104]. Un autre gène suppresseur de tumeur, le gène VHL (von Hippel-Lindau) est impliqué dans le contrôle de l'expression du gène du VEGF [105]. Ainsi, les cellules de cancers du rein n'exprimant pas le gène VHL ou exprimant un gène mutant inactif ont une expression majorée du gène du VEGF [105]. Or, le gène VHL assure un contrôle négatif de l'expression de gènes stimulés par les conditions hypoxiques, en particulier celui du VEGF. En cas de mutation inactivatrice du gène VHL, l'ARNm de ces gènes peut être produit non seulement en cas d'hypoxie, mais également en conditions normoxiques [106].



### III. La place du bévacizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique

#### 1. Structure du bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, facteur de croissance impliqué dans la vasculogénèse et la néoangiogénèse [107, 108]. Il s'agit d'un anticorps humanisé recombinant. Ainsi, 3% de sa séquence est d'origine murine, et correspond au site de reconnaissance du VEGF, et 97% de sa séquence est humaine. La liaison du bévacizumab au VEGF empêche la liaison de ce dernier à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, exprimés à la surface des cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux.

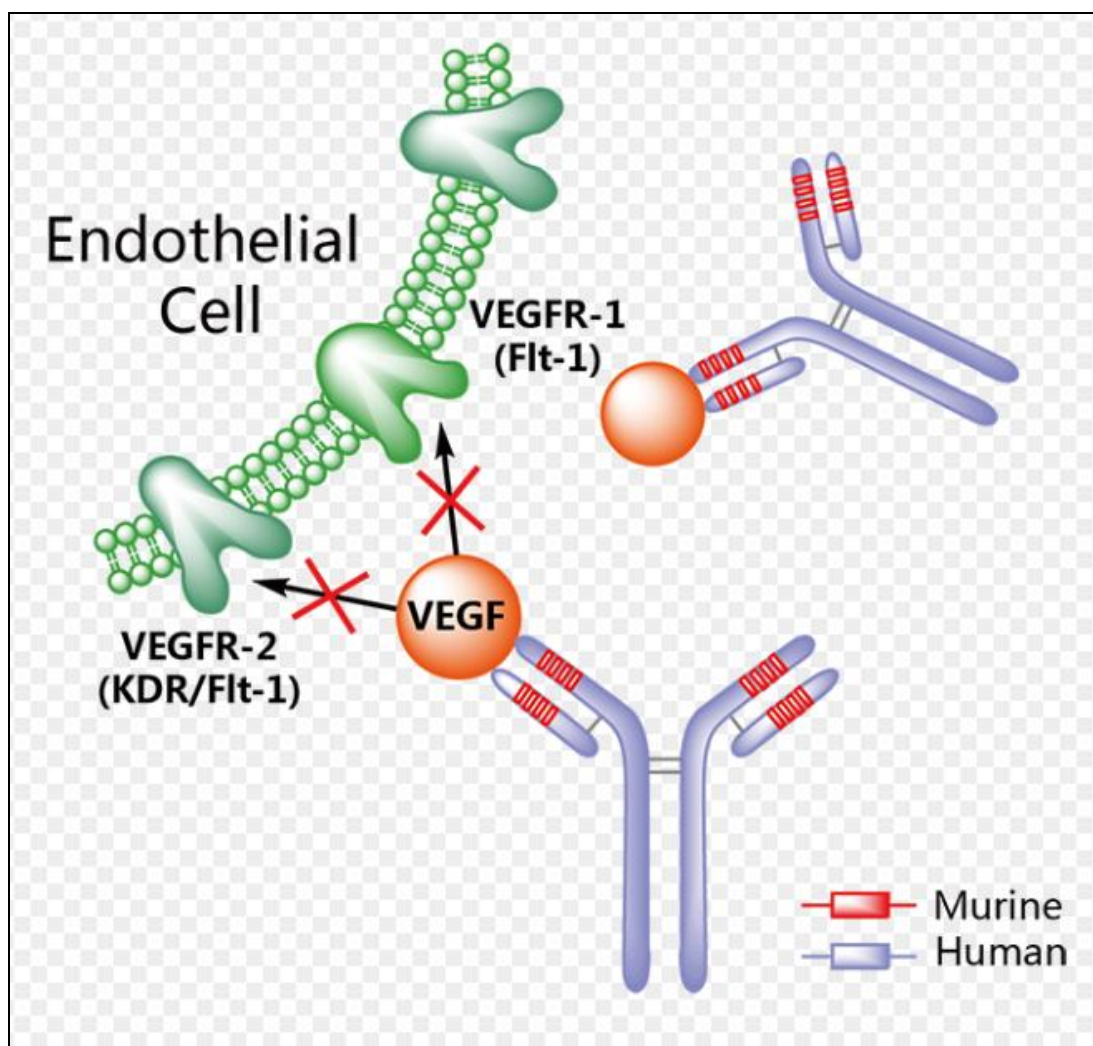


Figure 11 : La Structure du bévacizumab [109].

## 2. Mécanisme d'action

Le bévacizumab se lie au facteur de croissance endothélial vasculaire (le VEGF) qui est responsable de la croissance des vaisseaux sanguins. Par cette liaison, le bévacizumab empêche le VEGF circulant de se lier à ses récepteurs à la surface des cellules, ce qui bloque donc l'activité de celui-ci. Le développement des vaisseaux sanguins est donc arrêté, associé également à une normalisation de ceux restants, ainsi qu'une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux et cela engendre l'arrêt simultané du développement de la tumeur cancéreuse. Effectivement, les vaisseaux sanguins permettent l'apport de composants essentiels nécessaires à la croissance des cellules tumorales. En l'absence de ces vaisseaux, les cellules cancéreuses ne peuvent plus se développer car elles ne reçoivent plus les nutriments et l'oxygène indispensables à leur survie. On observe donc un ralentissement de la croissance de la maladie [71].

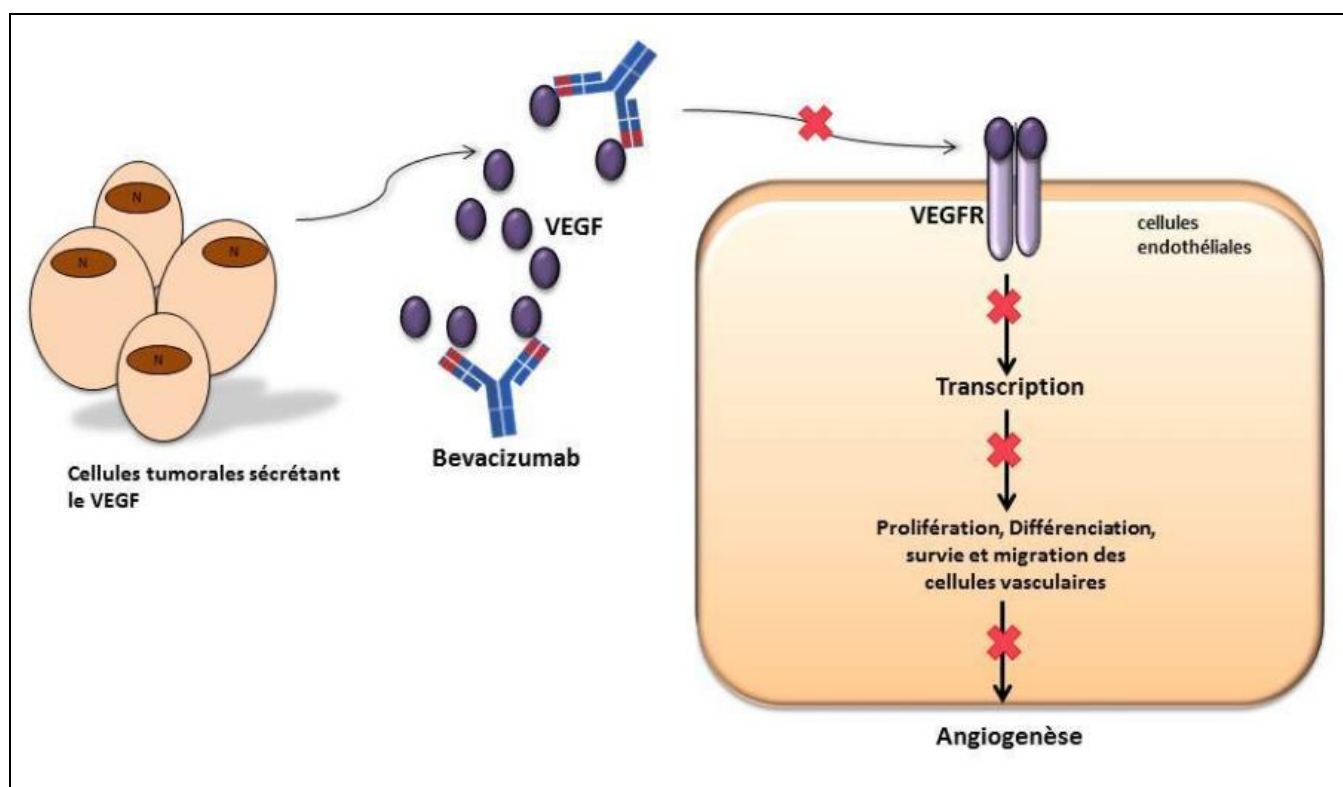


Figure 12 : Le mécanisme d'action du bévacizumab [110].

### 3. Intérêt de l'ajout du bévacizumab dans le cancer colorectal métastatique [111]

#### a. En première ligne thérapeutique

##### i. Bévacizumab + 5-FU-irinotécan ou 5-FU-oxaliplatine

Le bévacizumab a obtenu l'AMM à la suite des résultats d'une étude multicentrique randomisée de phase III incluant 803 patients et comparant l'association 5 fluoro-uracile (5-FU) + acide folinique (AF) + irinotécan selon le schéma bolus hebdomadaire IFL (infliximab) + placebo à la même chimiothérapie associée au bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 sem) [112]. L'adjonction du bévacizumab était associée à une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) de plus de 4 mois ainsi qu'à une augmentation du taux de réponse objective (RO), qui passait de 34,8 à 44,8%. Depuis, d'autres essais ont testé en première ligne l'association bévacizumab + irinotécan, en particulier avec le schéma standard européen FOLFIRI (irinotécan + 5-FU + AF). C'est notamment le cas de l'essai BICC-C [113], dont l'objectif principal était, initialement, de comparer 3 schémas différents de chimiothérapie à base d'irinotécan qui, dans un second temps, ont été systématiquement associés au bévacizumab (celui-ci ayant obtenu l'AMM entretemps). Même s'il n'existait pas de randomisation concernant l'administration du bévacizumab dans cet essai autorisant une comparaison entre les bras contenant ou non cet antiangiogénique, les résultats ont montré, outre la supériorité du FOLFIRI sur l'IFL, un gain en termes de réponse tumorale et de survie dans le bras FOLFIRI + bévacizumab comparativement au bras FOLFIRI seul. L'association bévacizumab + oxaliplatine en première ligne métastatique semble donner des résultats comparables à ceux obtenus avec l'irinotécan, au vu des conclusions de plusieurs études non randomisées. Dans 2 études observationnelles européenne et américaine, First BEAT [114] et BRITE [115], évaluant la tolérance et

l'efficacité de cet antiangiogénique associé à une chimiothérapie de première ligne chez 1 914 et 1 953 patients respectivement, nous avons pu noter des survies comparables pour les associations irinotécan + bévacizumab et oxaliplatine + bévacizumab. Ces données sont confortées par l'étude TREE [116], où 3 schémas à base d'oxaliplatine (FOLFOX, bFOL et CapOX), initialement sans bévacizumab puis associés à ce dernier, ont été comparés. Comme dans l'étude BICC-C, l'absence de randomisation concernant le bévacizumab n'a permis aucune conclusion.

Cependant, la SSP était tout de même supérieure dans les bras FOLFOX + bévacizumab comparativement au bras FOLFOX seul. Finalement, la seule étude de phase III randomisée est l'essai international NO16966 [117], qui comparait les schémas FOLFOX 4 ou XELODA (capécitabine + oxaliplatine) + placebo aux mêmes schémas associés au bévacizumab. La SSP médiane passait de 8 mois sans bévacizumab à 9,4 mois avec bévacizumab, sans toutefois d'amélioration significative de la SG (19,9 versus 21,3 mois;  $p = 0,08$ ). Alors que le bénéfice de l'ajout de bévacizumab à une bichimiothérapie de première ligne est clairement démontré en termes de survie, son intérêt quant à l'amélioration du taux de résection des métastases reste flou, essentiellement par manque de données sur le sujet. Une seule étude [118] a analysé le taux de résection chirurgicale des métastases à visée curative sous bévacizumab + chimiothérapie à partir des données de l'étude observationnelle First BEAT et de l'étude randomisée NO16966. Dans l'essai First BEAT, 9 % des 1 914 patients ont eu une chirurgie de type R0 de leurs métastases. Ce chiffre passait à 12 % lorsque l'on s'adressait aux 704 patients qui présentaient uniquement des métastases hépatiques. Le taux de résection était supérieur lorsque la chimiothérapie associée au bévacizumab était à base d'oxaliplatine (16,1 versus 9,7 % ;  $p = 0,002$ ) et la survie était supérieure chez les patients ayant pu être réséqués. Dans l'étude NO16966, le taux de résection

secondaire des métastases, bien que supérieur, n'était pas statistiquement amélioré dans le bras bévacizumab, que ce soit chez l'ensemble des patients (6,3 versus 4,9%;  $p = 0,24$ ) ou chez les patients n'ayant que des métastases hépatiques (12,3 versus 11,6%;  $p = 0,81$ ). L'association bévacizumab + FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatine et irinotécan) a été récemment évaluée dans une étude de phase II dont les résultats viennent d'être publiés. S'il n'est pas possible de déterminer l'existence d'un bénéfice de l'ajout du bévacizumab au FOLFOXIRI dans cette étude, les résultats n'en demeurent pas moins intéressants lorsque cette combinaison est proposée en première ligne : le taux de réponse était de 77 %, dont 12 % de réponses complètes (RC), et le taux de SSP à 10 mois était de 74 %, mais au prix, bien sûr, d'effets secondaires de grade 3-4 fréquents (neutropénie : 49 %, diarrhée : 14 %, thrombose veineuse : 7 %, hypertension artérielle [HTA] : 11 %) [119].

#### ii. Bévacizumab + 5-FU ou capécitabine

Si l'adjonction de bévacizumab à une chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI a montré son intérêt, il en est de même de l'adjonction du bévacizumab à une monochimiothérapie de 5-FU ou de sa prodrogue orale, la capécitabine. La première étude à avoir évalué le bévacizumab dans le CCR métastatique était, en effet, une étude de phase II randomisée ayant inclus 104 patients non prétraités dans un bras contrôle recevant une association de 5-FU + AF ou dans 2 bras expérimentaux recevant la même chimiothérapie associée à du bévacizumab à la dose de 5 ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines [120]. Comparativement au bras contrôle, les patients recevant du bévacizumab à la dose de 5 mg/kg avaient un meilleur taux de RO (40 versus 17 % ;  $p = 0,029$ ), ainsi qu'une SSP (9 versus 5,2 mois) et une SG (21,5 versus 13,8 mois) significativement plus longues. Cette dose semblait par ailleurs plus efficace que celle de 10 mg/kg. C'est la raison pour laquelle elle avait été retenue dans l'étude princeps de H. Hurwitz et al. [112], dans

laquelle, en plus des bras IFL avec ou sans bévacizumab, un troisième bras 5-FU + AF + bévacizumab était initialement prévu mais avait été fermé prématurément après une analyse intermédiaire démontrant la bonne tolérance de l'association IFL + bévacizumab. Les 110 patients inclus dans ce bras 5-FU + AF + bévacizumab avaient un taux et une durée de réponse ainsi qu'une survie supérieurs à ceux du bras IFL + placebo, même si le bénéfice en termes de SG n'atteignait pas le seuil de significativité [121]. Une étude de phase II randomisée a testé l'association 5-FU + AF avec ou sans bévacizumab en première ligne métastatique chez 209 patients jugés trop fragiles pour recevoir de l'irinotécan en raison de leur âge ou de leur état général [122]. L'ajout du bévacizumab était bien toléré et associé à une prolongation de la SSP (9,2 versus 5,5 mois), ainsi qu'à une amélioration non significative du taux de RO et de la SG. Une analyse poolée des 3 études sus-citées ayant testé l'association 5-FU + AF + bévacizumab a rapporté une SG de 17,9 mois avec le traitement combiné versus 14,6 mois pour les patients traités par 5-FU + AF ou IFL seuls, avec une amélioration significative de la SSP et du taux de réponse tumorale [123]. L'association bévacizumab + capécitabine a été évaluée dans l'essai de phase III randomisé AGITG MAX [124], qui comparait un bras capécitabine (2 × 1 000 ou 1 250 mg/m<sup>2</sup>/j, 2 sem. sur 3) [C], un bras capécitabine + bévacizumab (7,5 mg/kg toutes les 3 sem.) [CB] et un bras capécitabine + bévacizumab + mitomycine C (CBM) chez 471 patients relativement âgés (médiane : 69 ans), ce qui explique probablement une réduction de dose de la capécitabine à 1 000 mg/m<sup>2</sup> d'emblée chez 66 % d'entre eux. Là encore, l'ajout du bévacizumab à la fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) permettait une amélioration significative de la SSP, objectif principal de l'étude (8,5 versus 5,7 mois;  $p < 0,001$ ), associée à une augmentation non significative du taux de réponse (38 versus 30 % ;  $p = 0,2$ ) sans surtoxicité, hormis un syndrome mains-pieds plus fréquent dans le bras CB (77 versus 66 %),

probablement lié à une durée de traitement plus longue, et plus d'événements thromboemboliques artériels. Des études de phase II ont, par ailleurs, montré que l'association bévacizumab + capécitabine était bien tolérée chez des patients âgés de plus de 70 ans [125] ou particulièrement fragiles du fait de leur âge et/ou de leur état général (ECOG PS : 1 pour les plus de 70 ans ou ECOG PS : 2 quel que soit l'âge) [126] et permettait d'obtenir une SSP de l'ordre de 7,2 à 10,8 mois. Cette association est donc intéressante en première ligne chez des patients ayant des métastases considérées comme définitivement non résécables, puisqu'une stratégie thérapeutique séquentielle débutant par une monochimiothérapie de fluoropyrimidine a été rapportée comme équivalente à une stratégie plus agressive par bithérapie d'emblée dans 3 essais randomisés [127-129]. Chez ces patients, une chimiothérapie première par fluoropyrimidine, associée ou non au bévacizumab, est donc possible et fait partie des recommandations du Thésaurus national de cancérologie digestive [130].

### iii. Bévacizumab + anticorps anti-EGFR

La déception Deux grandes études randomisées de phase III évaluant l'intérêt de l'association de bévacizumab à un anticorps anti-EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) en plus d'une chimiothérapie standard en première ligne du CCR métastatique ont été publiées en 2009 et se sont révélées négatives [131,132]. L'étude CAIRO 2 a comparé, chez 736 patients, les associations XELOX + bévacizumab et XELOX + bévacizumab + cétuximab [133]. La SSP, mais aussi le taux de RO et la SG n'étaient pas améliorés dans le bras contenant le cétuximab, avec même un effet délétère de l'ajout du cétuximab sur la SSP, qui était significativement diminuée dans ce groupe comparativement au groupe recevant XELOX + bévacizumab (9,6 versus 10,7 mois;  $p = 0,018$ ). La toxicité (notamment cutanée) était logiquement plus importante dans le groupe recevant du cétuximab, qui

présentait par ailleurs une moins bonne qualité de vie. Chez les patients avec mutation de KRAS, la SSP dans le bras cétuximab était inférieure à celle des patients KRAS sauvage (8,1 versus 12,5 mois;  $p = 0,003$ ), ainsi qu'à celle des patients KRAS muté ne recevant pas de cétuximab (8,1 versus 10,5 mois;  $p = 0,04$ ). Des résultats tout à fait similaires ont été obtenus dans l'essai de phase III PACCE [131], qui a évalué l'ajout de panitumumab à une association de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan + bévacizumab en première ligne. Ces deux études ne plaident donc pas en faveur de l'association d'un anticorps anti-EGFR et d'un anticorps anti-VEGF dans les CCR métastatiques, compte tenu non seulement de l'absence de bénéfice de l'ajout du cétuximab ou du panitumumab à la combinaison chimiothérapie + bévacizumab, mais surtout de l'effet délétère observé avec cette association.

#### iv. Bévacizumab ou anticorps anti-EGFR [132]

L'étude FIRE-3 [134], un essai allemand, a comparé (pour la première fois en phase 3) cétuximab et bévacizumab en association à une chimiothérapie par FOLFIRI en première ligne de traitement chez 735 patients avec CCR métastatique non résécable. L'essai était négatif pour son critère de jugement principal (taux de réponse objective tumorale en intention de traiter) ainsi que pour la survie sans progression chez les patients avec tumeur RAS sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS ;  $n = 400$ ). En revanche, il avait montré une augmentation, inexplicée à ce jour, de la SG (33,1 vs 25,6 mois,  $p = 0,011$ ), dans le bras cétuximab [135]. Une des hypothèses avancées pour expliquer cette différence de SG postule que le cétuximab entraînerait une RO plus précoce et plus profonde que le bévacizumab, mais pas plus durable. Ainsi, la SSP serait similaire, mais ensuite, à pente évolutive égale, le temps pour parvenir à une masse tumorale létale serait allongé d'autant dans le bras cétuximab. L'étude américaine CALGB/SWOG 80405



[136], étude de phase 3, a comparé cétuximab et bévacizumab en association à une chimiothérapie en première ligne de traitement du CCRm. L'étude n'avait montré aucune différence de SG (29,0 mois vs 29,9 mois) dans une population de patients (avec tumeur KRAS exon 2 sauvage) plus large que FIRE-3 (1 137 patients). Dans cette étude très multicentrique, seuls 621 patients (55 %) ont pu être analysés pour RAS, laissant une population avec tumeur RAS sauvage de 526 patients. Dans cette population, les SSP et SG restaient similaires dans les deux bras, ainsi que dans les sous-groupes selon la chimiothérapie (FOLFOX [75 %] ou FOLFIRI [25 %]). Seul le taux de RO était en faveur du cétuximab. Parmi les 180 patients opérés de leurs métastases (16 % de la population totale de l'étude), 105 étaient inclus dans le bras cétuximab (et avaient eu un taux de RO de 68 %) et 75 dans le bras bévacizumab (RO : 82 %) [137]. La résection a été considérée comme complète (RO ou R1) chez 132 patients (12 %) : leur SSR médiane a été de 15,9 mois et leur SG médiane de 64,7 mois, sans différence selon le bras de traitement. En conclusion, les résultats actualisés en fonction du statut RAS de FIRE3 et CALGB/SWOG 80405 confirment les résultats précédents : taux de RO supérieur avec le cétuximab mais SSP similaire, et bénéfice de SG dans FIRE-3 non retrouvé dans l'étude du CALGB.

#### b. En deuxième ligne thérapeutique

Une seule étude randomisée de phase III (ECOG 3200) a évalué le bévacizumab en deuxième ligne du CCR métastatique [138]. Les patients, prétraités par 5-FU + irinotécan, étaient randomisés en un bras FOLFOX 4, un bras FOLFOX 4 + bévacizumab (10 mg/kg) et un bras bévacizumab seul. L'ajout du bévacizumab au FOLFOX 4 permettait une prolongation significative de la SSP et de la SG. Le bévacizumab est actuellement indiqué dans le traitement du CCR métastatique en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, ce qui rend son utilisation potentiellement large. En pratique, le Thésaurus national de cancérologie

digestive recommande l'utilisation comme traitement de référence en première ligne en combinaison avec une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine), du FOLFIRI ou du FOLFOX et, en deuxième ligne, avec du FOLFOX ou du FOLFIRI en l'absence de traitement antérieur à base de bévacizumab [130].

### c. Au-delà de la deuxième ligne thérapeutique

Aucune étude randomisée n'a évalué l'intérêt du bévacizumab chez des patients ayant progressé sous fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan mais n'ayant jamais reçu cet antiangiogénique. Cette situation est, de fait, appelée à disparaître compte tenu de l'introduction précoce de bévacizumab dans la stratégie thérapeutique, en première ligne voire en deuxième ligne de traitement. Des études rétrospectives ont toutefois suggéré qu'une réponse tumorale ou, plus souvent, une stabilisation, pouvait être obtenue en ajoutant du bévacizumab à une chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI chez des patients n'ayant jamais reçu cet antiangiogénique auparavant et qui ont progressé sous ces chimiothérapies [139,140].

### d. Notion de réintroduction ou de traitement d'entretien par bévacizumab

De façon plus intéressante, il a été montré que la poursuite du bévacizumab concomitamment à un changement de chimiothérapie associée, chez des patients ayant progressé lors d'une première ligne combinant bévacizumab et chimiothérapie, pouvait permettre une augmentation significative de la survie des patients par rapport à ceux qui avaient changé de chimiothérapie sans poursuivre le bévacizumab (HR = 0,48 ;  $p < 0,001$ ) selon les données de l'étude observationnelle non randomisée BRiTE [141]. L'étude TML est une étude de phase III randomisée multicentrique internationale dont l'objectif est d'étudier le bénéfice d'un blocage continu de l'angiogénèse par le bévacizumab tout au long des deux premières lignes de traitement du cancer colorectal métastatique, en modifiant la chimiothérapie

associée lors de la progression [142]. L'étude a inclus 820 patients traités en première ligne métastatique par bévacizumab en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan couplés à une fluoropyrimidine. À progression, les patients débutaient un traitement de deuxième ligne par chimiothérapie (oxaliplatine pour les patients qui avaient reçu l'irinotécan en première ligne, et inversement, irinotécan pour les patients qui avaient reçu l'oxaliplatine, associés au 5FU intraveineux ou à la capécitabine orale). La randomisation s'effectuait en deux bras : un bras chimiothérapie avec bévacizumab et un bras chimiothérapie sans bévacizumab. Le critère principal était la SG. Les critères secondaires étaient la SSP, le taux de réponse objective et la tolérance. Les patients avaient un âge médian de 63 ans et étaient majoritairement des hommes avec un état général OMS 0 ou 1 dans 95 % des cas. Parmi la population de l'étude, 60 % des patients avaient reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et 40 % à base d'irinotécan. Les résultats montrent une augmentation significative de la SG qui passe de 9,8 mois pour le bras sans bévacizumab après progression, à 11,2 mois pour le bras dans lequel le bévacizumab a été maintenu en deuxième ligne (HR 0,81 ; Intervalle de confiance à 95 % [0,69–0,94] ;  $p = 0,0062$ ), ce qui correspond à une réduction du risque de décès de près de 20 %. De même, la SSP est significativement augmentée, avec une réduction du risque de progression de 32 % (HR 0,68 ; Intervalle de confiance à 95 % [0,59–0,78];  $p = 0,0001$ ). Les taux de réponse objective n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 bras (5,4 % avec le bévacizumab vs. 3,9 % dans le bras chimiothérapie seule ;  $p = 0,3113$  en non stratifié et  $p = 0,4315$  en stratifié). Le taux de contrôle de la maladie était en revanche significativement plus élevé : 68 % vs. 54 %. La tolérance globale (effets secondaires de grade 3 à 5) était comparable dans les deux groupes. Ces résultats positifs de l'étude TML ont été confirmés dans différents sous-groupes par trois analyses exploratoires selon l'âge et la

chimiothérapie dont les résultats ont été présentés lors du congrès de l'Esmo 2012 (European society of medical oncology) [143-145].

La réintroduction du bévacizumab en association avec de nouvelles thérapies ciblées pourrait également être une option intéressante. À ce titre, une étude de phase II a rapporté 46 % de stabilisations avec l'association bévacizumab + évérolimus chez 50 patients lourdement prétraités (4 lignes de chimiothérapie en moyenne) dont 47 avaient déjà reçu du bévacizumab [146]. L'intérêt d'un traitement d'entretien par bévacizumab seul chez des patients répondeurs ou stables sous une combinaison de chimiothérapie + bévacizumab, dans le but de diminuer la toxicité et la contrainte du traitement, est également évalué par plusieurs essais (PRODIGE 9-FFCD 0802, OPTIMOX 3/DREAM du GERCOR, AIO-ML21768). Les premiers résultats de l'essai espagnol de phase III MACRO [147], qui randomisait 480 patients répondeurs ou stables après 6 cycles de XELOX + bévacizumab pour recevoir la même combinaison ou un traitement d'entretien par bévacizumab seul, ne sont pas suffisamment convaincants. En effet, même s'il n'existait pas de différence significative entre les 2 bras en termes de réponse tumorale (46 versus 49 %), de SSP (10,4 versus 9,7 mois) et de SG (23,4 versus 21,7 mois), l'objectif de non-infériorité en SSP de cet essai n'a pas été formellement atteint selon les critères statistiques pré-spécifiés (HR = 1,11 ; IC95 : 0,89-1,37). En revanche, il existait une diminution significative de la toxicité dans le bras expérimental, hormis pour l'HTA.

Matériels  
et méthodes

## I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, descriptive et analytique qui s'est déroulée au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. La période d'étude s'est étendue sur 6 ans, du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016.

## II. Population d'étude

On a inclut tous les patients qui ont été suivi pour CCRm durant la période de l'étude et qui ont reçu du bévacizumab. Celui ci a été administré à la dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (5-FU ou capécitabine), associées ou non à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan.

## III. Définitions des termes

### 1. Effet indésirable (EI)

On entend par un EI, une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique [148].

### 2. Fréquence d'EI

Un effet indésirable est fréquent si sa fréquence de survenue est supérieure à 5%, occasionnel lorsqu'elle est située entre 0.1% et 5 % et rare quand elle est inférieure à 0.1% [5].

### 3. Grades d'EI:

Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE V4.3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.3) 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 [149].

### IV. Collecte des données

Les données ont été extraites des dossiers des malades classés dans les archives de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, au moyen d'une fiche standardisée anonyme (Annexe I) contenant les différentes informations à recueillir (caractéristiques sociodémographiques, antécédents médicaux, type et grade des toxicités et facteurs de risque associés). A l'aide d'un questionnaire, nous avons interviewé les malades ou leurs familles pour des informations supplémentaires.

## V. Analyse des données

Après leur saisie et traitement en Excel Microsoft Office, les données étaient analysées avec Epi info, version 7. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Les tests de Khi-carré et de régression logistique (uni et multivariée) ont été effectués pour vérifier la relation entre les facteurs de risque et les Els du bévacizumab. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

## VI. Considérations éthiques

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une thèse pour l'obtention de doctorat en médecine. A cet effet, le comité d'éthique local de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès a donné l'autorisation.



# Résultats

## I. Les caractéristiques épidémiologiques

Du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016, 137 patients avaient reçu une chimiothérapie associant du bévacizumab pour prise en charge d'un cancer colorectal métastatique au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

### 1. Le sexe

Il s'agissait de 53 femmes (39%) et 84 hommes (61%), soit un sexe ratio homme/femme de 1,58.

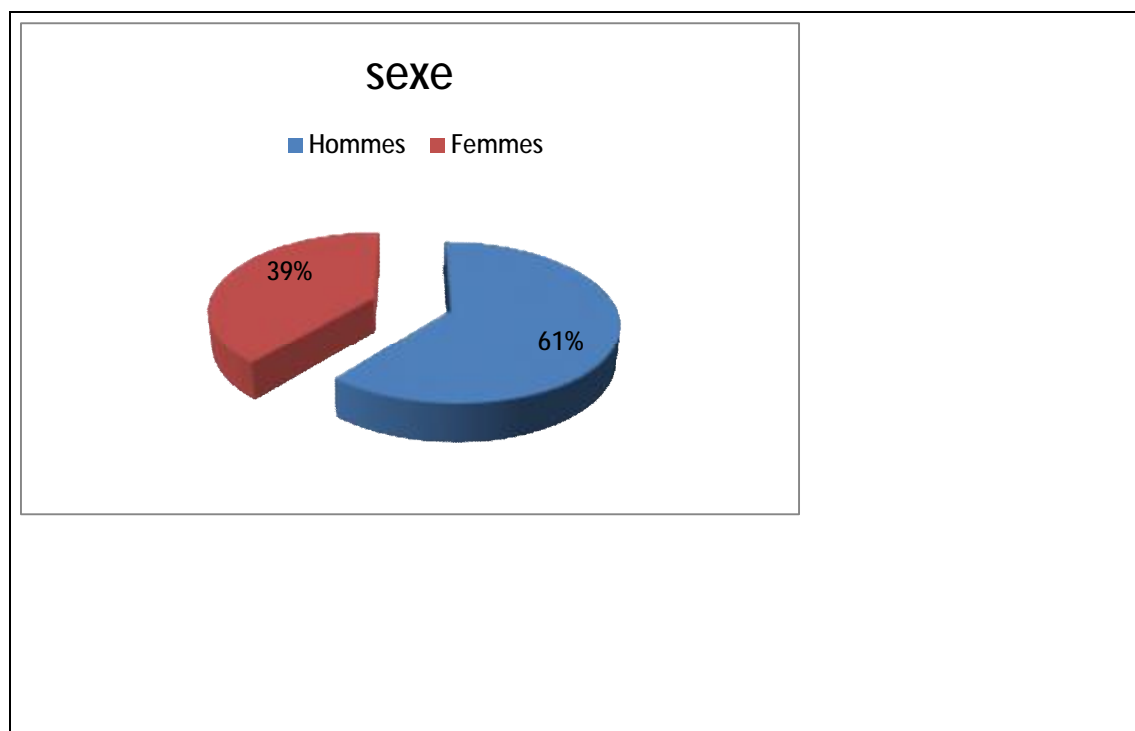


Figure 13 : Répartition selon le sexe.

## 2. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 50.3 avec des extrêmes allant de 24 ans à 76 ans. 38% de nos patients avaient un âge inférieur à 60 ans, les autres avaient un âge supérieur ou égal à 60 ans.

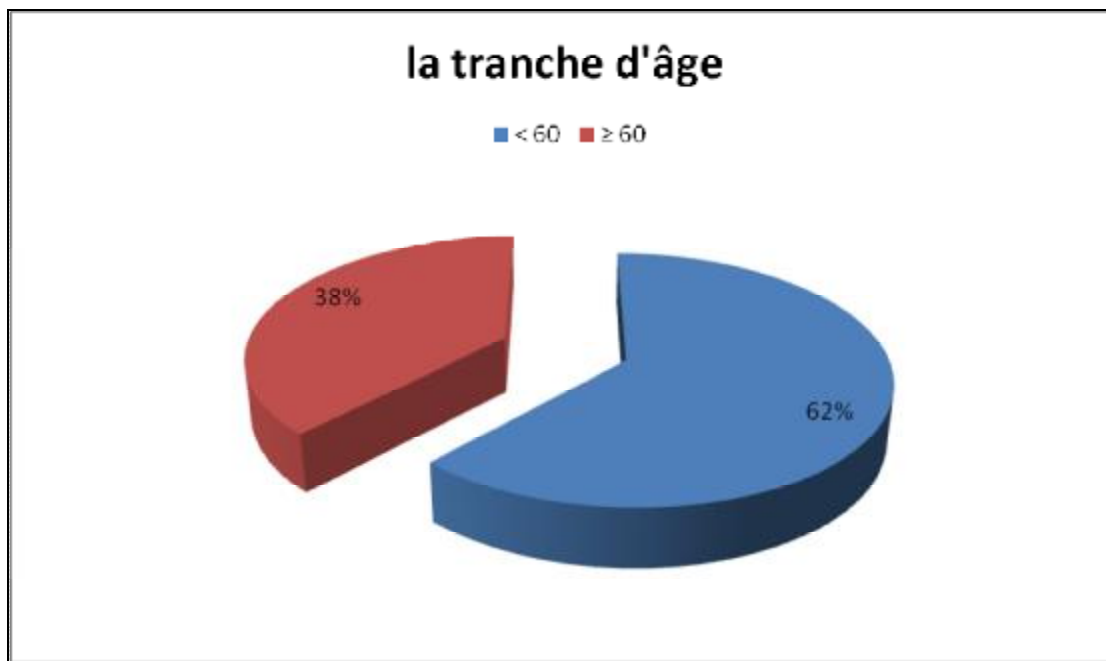


Figure 14 : Répartition selon l'âge.

### 3. Les antécédents pathologiques

Les principaux antécédents pathologiques rencontrés chez nos patients étaient :

- Une hypertension artérielle chez 24% des cas soit 33 patients ;
- Un diabète sucré chez 17% des cas soit 24 patients ;
- Une prise d'anticoagulants et/ou d'antiagrégants (AC/AAP) plaquettaires chez 9% des cas soit 13 patients.
- Une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez 8% des cas soit 11 patients ;

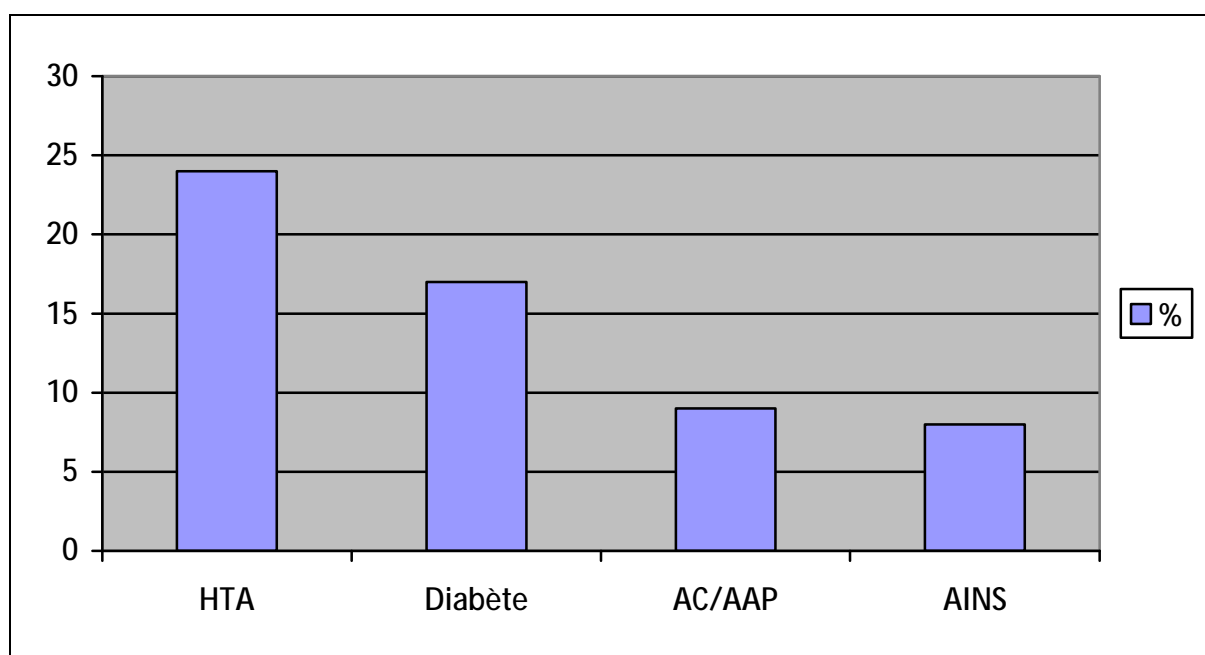


Figure 15 : Principaux antécédents pathologiques.

HTA : Hypertension artérielle

AC/AAP : Anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens\$

## II. Les données cliniques

### 1. L'indice de performance OMS (Annexe II)

111 patients (81%) avaient un indice de performance OMS de 0 à 1. Les autres patients, soit 19% des cas, avaient un OMS de 3 à 4.

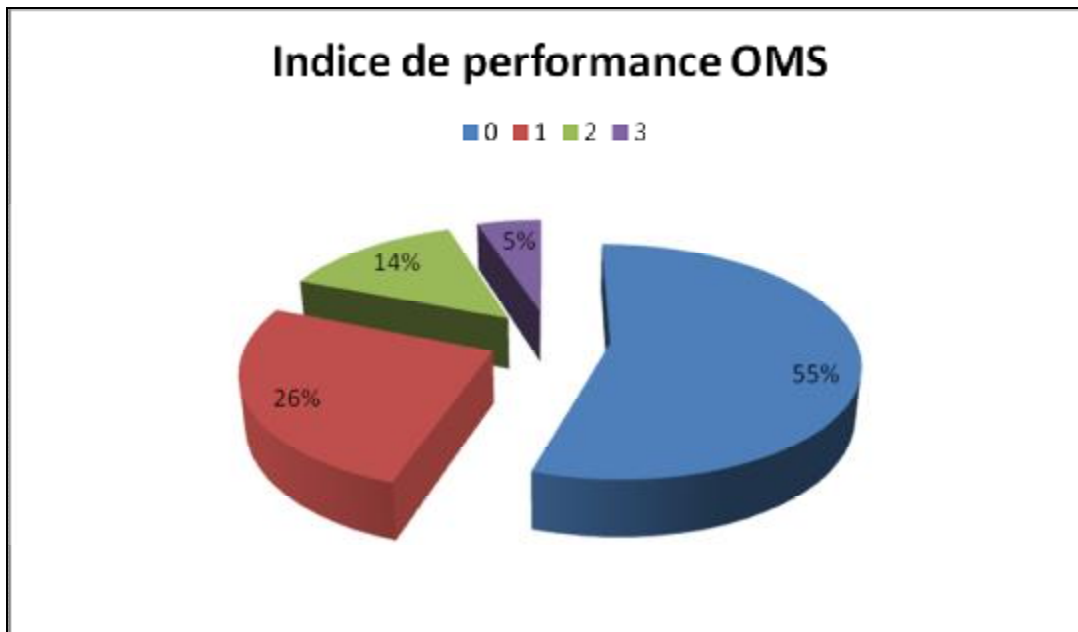


Figure 16 : Répartition en fonction de l'indice de performance OMS.

### 2. La localisation de la tumeur

La tumeur était localisée au niveau du colon dans 72% des cas soit 98 patients, et au niveau du rectum dans 28% des cas soit 39 patients.

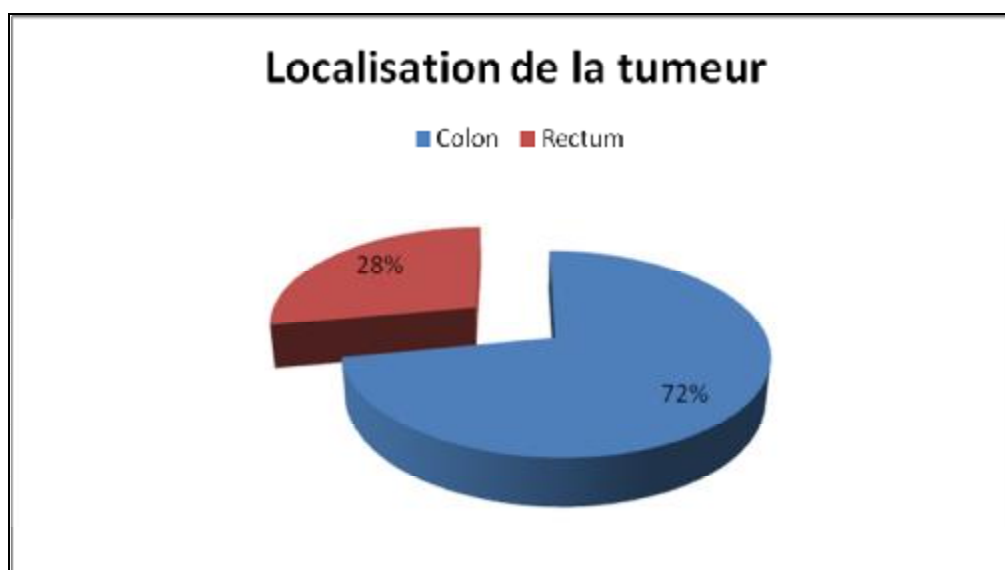


Figure 17 : Répartition en fonction de la localisation de la tumeur.

### 3. La résection de la tumeur primitive

La résection de la tumeur primitive était réalisée chez 39 % des cas soit 54 patients. La tumeur était en place chez 61 % des cas soit 83 patients.

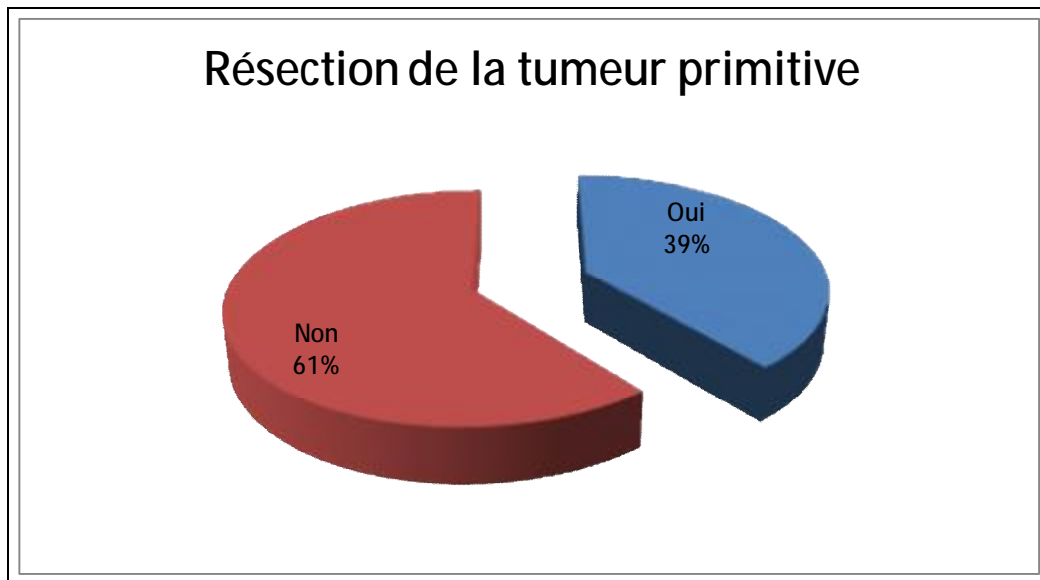


Figure 18 : Répartition en fonction de la résection de la tumeur primitive.

#### 4. Le site des métastases

Le nombre de sites métastatiques était variable, 53% des patients avaient un seul site métastatique et 22% plus de 2 sites.

Le foie était le premier site métastatique (54%), suivi par les poumons (39%), le péritoine (35%) et les ganglions (23%).

Il convient de souligner que les pourcentages de sites métastatiques ne correspondent pas à 100% en raison du chevauchement.

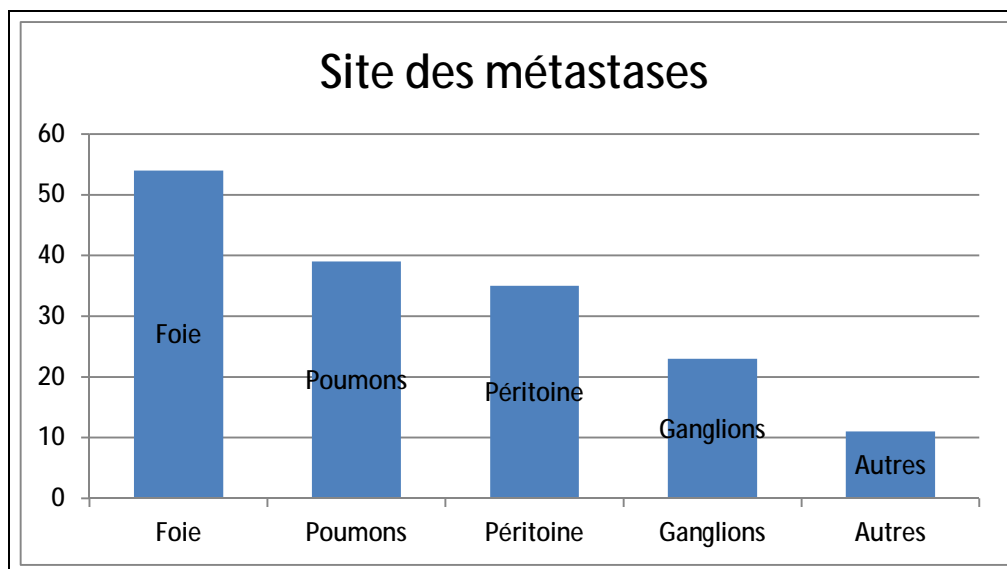


Figure 19 : Principaux sites métastatiques.

### III. La prise en charge thérapeutique

#### 1. La posologie du bévacizumab

81 patients (59% des cas) ont reçu du bévacizumab à une dose de 7.5 mg/kg toutes les trois semaines et 56 patients (41% des cas) ont reçu du bévacizumab à une dose de 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

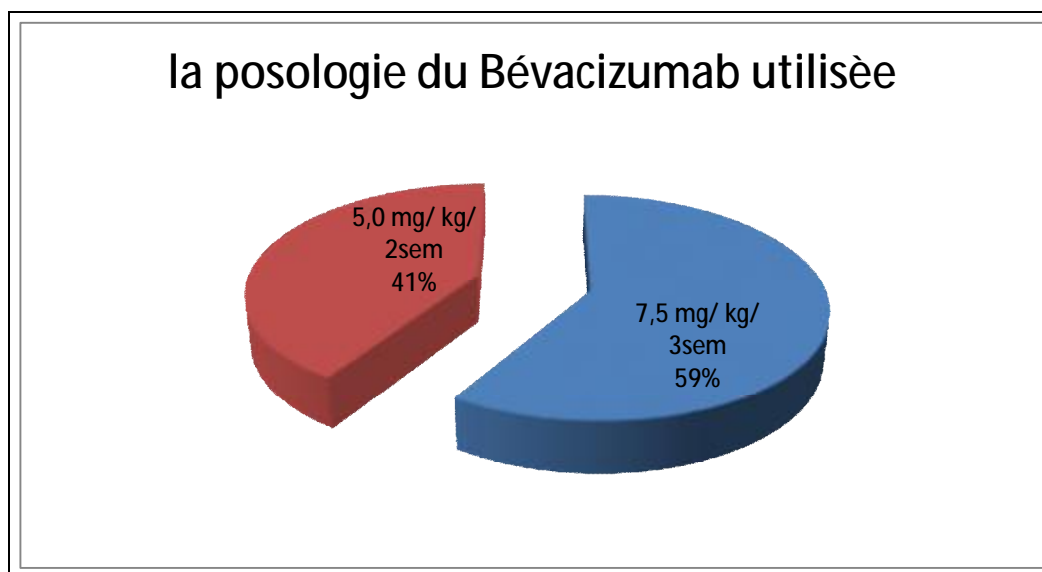


Figure 20 : Répartition en fonction de la posologie du bévacizumab administrée.



## 2. Les protocoles de chimiothérapie

Les associations de l'oxaliplatine au 5-FU (folfox) et à la capécitabine (xelox) étaient les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés, respectivement 33% et 29% des patients. 27% des patients ont reçu 5-FU plus irinotécan (folfiri), 18% ont reçu capécitabine plus irinotécan (xeliri) alors que 5-FU et capécitabine en monothérapie ont été administrés respectivement chez 5% et 2% des patients.

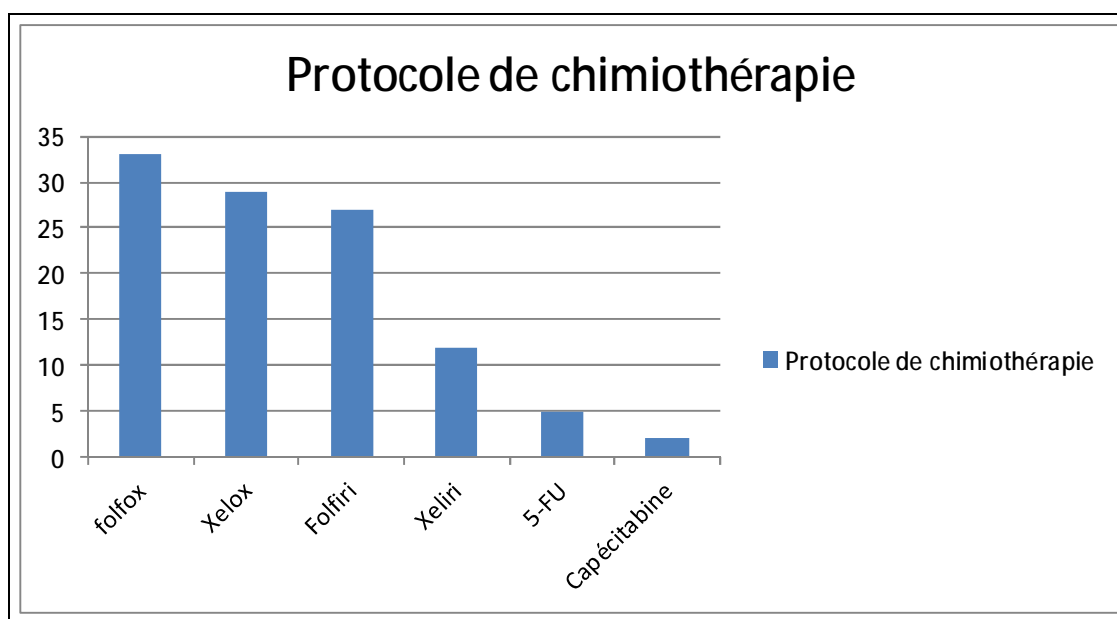


Figure 21 : Protocoles de chimiothérapie associés au bévacizumab dans le traitement du CCRm.

Les protocoles de chimiothérapie en fonction des lignes de traitement étaient répartis comme suit :

- 1ère ligne : Folfox était le traitement de première ligne le plus utilisé (32%), suivi du xelox (24%) puis folfiri (18%), xeliri (14%) et enfin 5 FU (5%) et capécitabine (2%).

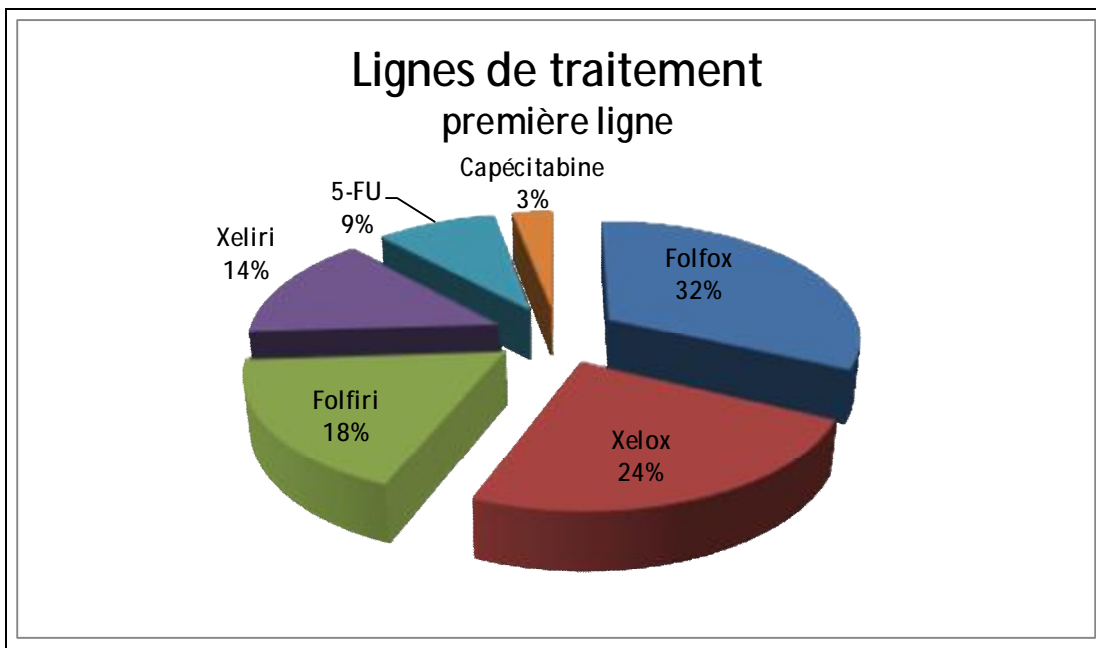


Figure 22 : Répartition en fonction des protocoles de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne.

- 2ème et 3ème ligne : les patients recevant folfiri étaient les plus fréquents en deuxième et en troisième ligne (31%), suivis des patients ayant reçu xeliri (25%), folfox (24%) et enfin xelox (20%).

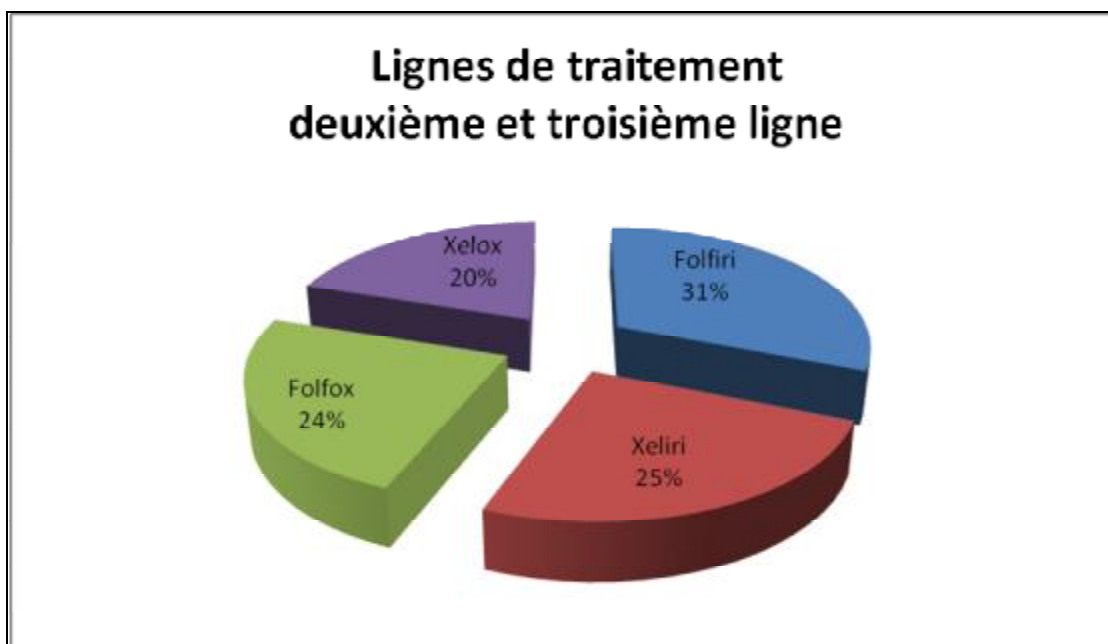


Figure 23 : Répartition en fonction des protocoles de chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne.

## IV. la toxicité du bevacizumab

### 1. La prévalence

Les Els au bévacizumab ont été signalés chez 42 patients (30,6% des cas). Les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (14,5% des cas), l'hémorragie (11,6% des cas, y compris l'épistaxis à 8,6% des cas) et la protéinurie (7,2% des cas). Les complications de cicatrisation sont survenues chez 5 patients (3,6%). Les thromboses veineuses se sont produites chez 4 patients (2,9%). La perforation gastro-intestinale était signalée chez 3 patients (0,9% ; intestin grêle = 1, côlon = 1, rectum = 1). 2 patients (1,4%) ont présenté une thrombose artérielle dont une s'est produite sur l'artère fémorale et l'autre sur l'artère poplitée. L'ensemble des Els au bévacizumab sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Prévalence des Els au bévacizumab

Els	n (Grade 3-4)	% (Grade 3-4)
Hypertension artérielle	20 (2)	14.5 (1.4)
Hémorragies	16 (4)	11.6 (2.9)
Protéinurie	10 (2)	7.2 (1.4)
Complications de cicatrisation	5 (1)	3.6 (0.7)
Thromboses veineuses	4 (2)	2.9 (1.4)
Perforations gastro-intestinales	3 (3)	2.1 (2.1)
Thromboses artérielles	2 (2)	1.4 (1.4)

## 2. Les facteurs de risque

Le tableau 2 résume les résultats de l'analyse univariée puis multivariée des facteurs de risque des Els au bévacizumab. Un antécédent d'hypertension artérielle était un facteur de risque de déséquilibre de la tension artérielle sous bévacizumab. Les facteurs associés aux hémorragies étaient la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires. La protéinurie était plus fréquente chez les femmes et en cas d'antécédent de diabète sucré. Une tumeur primitive en place augmentait le risque de perforation gastro-intestinale. Un indice de performance  $\geq 2$  était associé à une augmentation significative du risque de thromboses veineuses. Aucun facteur de risque associé aux thromboses artérielles et aux complications de cicatrisation n'a été retrouvé. Le tableau 2 résume les facteurs de risque de chaque Els au bévacizumab.

Tableau 2 : Résultats des analyses uni et multivariée des facteurs de risque des Els au bévacizumab.

Variable dépendante	Variable explicative	Analyse univariée HR (IC95%)	Analyse multivariée	
			HR (IC95%)	<i>P</i>
HTA	Antécédent d'HTA	1.957 (1.312–2.303)	1.783 (1.655–2.512)	0.0001
Hémorragies	Usage d'AC/AP ou AINS	3.671 (2.514–9.387)	3.533 (1.812–9.856)	0.0012
Protéinurie	Sexe féminin	0.540 (0.496–0.781)	0.632 (0.421–0.956)	0.0335
	Antécédent de diabète sucré	2.546 (1.643–4.892)	2.248 (1.471–3.630)	0.0031
Perforations gastro-intestinales	Tumeur primitive en place	2.920 (1.521–5.664)	2.578 (1.130–5.557)	0.0345
Thromboses veineuses	Indice de performance OMS $\geq$ 2	2.476 (1.522–5.885)	2.541 (1.689–5.464)	0.0042

HTA : Hypertension artérielle ;

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

AC/AAP : anticoagulants/antiagrégants plaquettaires ;

OMS : Organisation mondiale de la santé

# Discussion

Avec le développement du bevacizumab, de nouveaux effets indésirables sont apparus, dont la plupart sont sans gravité, faciles à gérer, et les événements indésirables graves restent, heureusement, rares. Parallèlement aux effets secondaires les plus fréquemment rencontrés : l'HTA (15 à 30 %), la protéinurie (25 à 40 %) et les événements thromboemboliques artériels (1 à 10 %) et veineux, d'autres complications ou effets secondaires moins fréquents ont un impact particulier du fait de la localisation colorectale de la tumeur primitive et/ou des métastases (péritonéales notamment) et du recours fréquent à la chirurgie au cours de la prise en charge du CCR métastatique. Il s'agit des complications hémorragiques, des troubles de la cicatrisation et des perforations gastro-intestinales [111].

Ces effets indésirables peuvent retentir sur la qualité de vie des patients et imposer des reports de cure, voire des arrêts thérapeutiques délétères. Le patient doit être informé des risques (rares) de complications graves. La collaboration interdisciplinaire entre le médecin prescripteur et ses confrères généralistes et spécialistes cardiologues et néphrologues doit être étroite, confortée et optimisée par l'utilisation d'un carnet de suivi remis au patient [150].

## I. Les prérequis à la prescription du bévacizumab [150]

La lecture du résumé des caractéristiques du produit, le respect des indications, des contre-indications et des posologies ainsi que la connaissance parfaite des précautions d'emploi, des modalités de surveillance et des effets indésirables sont des prérequis généraux indispensables [150,151].

Les données spécifiques principales à connaître avant la prescription du bévacizumab sont résumées dans le tableau 3 [150].

La remise de documents d'information ou de carnets de liaison est conseillée [150,151].

Tableau 3 : Contre-indications, prérequis et surveillance de la prescription du bévacizumab [150].

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Contre-indications générales : hypersensibilité au produit, grossesse et allaitement.</li><li>• Précautions générales : peu de données chez l'insuffisant rénal ou l'hépatique sévère.</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Contre-indications spécifiques: accident artériel récent, HTA non contrôlée, intervention chirurgicale de moins de 28 jours, plaies non cicatrisées, association au sunitinib.</li><li>• Examen : cardiovasculaire avec mesure de PA, cutané, bucco dentaire (soins dentaires et parodontaux si besoin).</li><li>• Conseils : mesure de la PA à domicile (automesures) ou par un médecin généraliste.</li><li>• Précautions spécifiques : interruption de 4 à 5 semaines si chirurgie majeure, extraction dentaire, polypectomie ou embolisation portale.</li><li>• Surveillance : PA, bandelette urinaire (BU), créatininémie, saignements, douleurs abdominales.</li><li>• Surveillance paraclinique : si protéines 2+ ou 3+ à la BU =&gt; protéinurie/24 heures ou sur échantillon matinal (rapport protéine/créatinine) et clairance calculée de créatinine.</li></ul> |

HTA : Hypertension artérielle ;

PA : Pression artérielle ;

BU : Bandelette urinaire.



## II. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab les plus fréquents

### 1. L'hypertension artérielle [153]

#### a. L'incidence

L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet secondaire le plus fréquemment observé avec le bévacizumab. Elle est classiquement évaluée en cancérologie selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0.

Tableau 4 : Les grades de l'HTA selon la classification du NCI-CTC version 3.0.

Effet Secondaires		Hypertension artérielle
Grades	1	Asymptomatique transitoire (< 24h) Élévation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 si antérieurement normale ; pas de traitement indiqué
	2	Récurrente ou persistante (>24h) ou symptomatique Élévation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 si antérieurement normale ; une monothérapie peut être indiquée
	3	Nécessite plus d'un anti-hypertenseur ou un traitement plus intensif qu'auparavant
	4	Menace la vie ; conséquences (ex : crise hypertensive)

Son mécanisme est encore mal connu : diminution de la production de NO responsable d'une vasoconstriction, raréfaction de la microcirculation, augmentation de la résistance vasculaire périphérique. Il s'agit d'un effet de classe rapporté avec d'autres antiangiogéniques comme le sunitinib et le sorafenib.

La méta-analyse publiée par Zhu et coll. [156] avec 1 850 patients traités par bévacizumab confirme l'augmentation significative du risque d'HTA. L'augmentation du risque relatif d'HTA était de 3.0 avec de faibles doses de bévacizumab ( $\leq 7,5$  mg/kg) et de 7,5 avec de fortes doses (10 à 15 mg/kg) (tableau 5). La sévérité de l'HTA induite est variable. L'incidence de l'HTA grade 3 dans la méta-analyse est de 8,7 % pour les faibles doses de bévacizumab et de 16 % pour les fortes doses. Les taux sont comparables à ceux rapportés dans l'étude ECOG [154] (7 % d'HTA grade 3-4 avec Bevacizumab 15 mg/kg) et dans l'étude AVAiL [153] (6 % d'HTA grade 3-4 avec bévacizumab 7,5 mg/kg et 9 % avec bévacizumab 15 mg/kg) (tableau 6).

L'HTA grade 4 (crise hypertensive) est exceptionnelle : 0,3 % dans l'étude AVAiL et 0,2 % dans l'étude ECOG.

Tableau 5 : L'incidence de l'HTA [156].

	<b>Contrôle</b>	<b>Bevacizumab faible dose (3,5 à 7,5 mg/kg)</b>	<b>Bevacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg)</b>
Incidence de l'HTA	0 à 8,3 %	2,7 à 32 %	17,6 à 36 %
Risque Relatif		RR = 3,0 95 % CI, 2,2-4,2 p < 0,001	RR = 7,5 95 % CI, 4,2-13,4 p < 0,001

Le statut tensionnel du patient avant la mise en traitement (patient normotendu/patient hypertendu équilibré) ne modifie pas l'incidence de l'HTA induite par le Bevacizumab. Dans l'étude AVAiL et dans l'étude observationnelle BRITE (patients porteurs d'un CCR), l'incidence de l'HTA induite par le Bevacizumab était identique pour les patients normotendus et pour les patients traités au préalable pour HTA [157,158] (tableau 6).

Tableau 6 : L'incidence de l'HTA grade 3-4 [154-156].

		HTA grade 3-4
Étude ECOG	CT	0,7 %
	CT + bevacizumab	7 %
Étude AVAiL	CT + placebo	2 %
	CT + bevacizumab 7,5	6 %
	CT + bevacizumab 15	9 %
Méta-analyse	Contrôle	1,7 %
	Bevacizumab faible dose	8,7 %
	Bevacizumab forte dose	16 %

### b. L'éligibilité

Dans les différentes études cliniques menées avec le bévacizumab, l'hypertension artérielle non contrôlée à la mise en traitement est retenue comme un critère d'exclusion.

Les mesures suivantes s'imposent avant toute administration d'un traitement comportant du bévacizumab :

- Mesure initiale de la pression artérielle (PA) au repos, couché, à 2 reprises
- Traitement efficace de toute HTA préexistante avant instauration d'un traitement comportant du bévacizumab
- Surveillance tensionnelle avant chaque administration (PA couché au repos).

En cas de chiffres tensionnels élevés (PAS > 150 mmHG, PAD > 100 mmHG ou élévation > 20 mmHG), prescrire un relevé tensionnel quotidien au domicile pendant 72 heures minimum (limiter l'effet « blouse blanche ») pour confirmer le caractère permanent de l'HTA.

### c. Le traitement

Dans les études cliniques, l'HTA sous bévacizumab a été facilement contrôlée dans la majorité des cas par une monothérapie, le plus souvent avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (27,6 % des traitements antihypertenseurs prescrits dans l'étude AVAIL) ou un inhibiteur des canaux calciques (32,7 %). Les situations d'arrêt définitif du bévacizumab pour HTA non contrôlée en cours de traitement ont été exceptionnelles (5 cas d'arrêt du bévacizumab pour HTA sur 1 850 patients traités [156]).

L'instauration d'un traitement antihypertenseur est impérative pour une HTA grade 3, mais il est conseillé de le débiter dès l'apparition d'un grade 2. Dans l'attente de données supplémentaires sur les interactions médicamenteuses entre le

bévacizumab et les antihypertenseurs, il n'y a pas de consensus sur la classe d'antihypertenseur à utiliser en 1<sup>re</sup> intention. Les molécules qui paraissent les plus adaptées sont les inhibiteurs calciques (effet vasodilatateur recherché) et les IEC. Les diurétiques sont déconseillés du fait du risque de néphropathie au cisplatine. Les bêta bloquants sont une alternative en cas de contre-indication aux IEC et anti-calciques.

*Proposition de schéma thérapeutique* : pour une HTA *de novo*, débiter par un inhibiteur calcique à faible dose tel que la lercanidipine (LERCAN) 10 mg/j. En cas de contre-indication aux anticalciques, débiter un IEC à faible dose (Lisinopril 5 mg/jour) ou un bêtabloquant tel que le nebivolol (NEBILOX) 5 mg/jour ; la posologie de l'IEC ou du bêtabloquant pourra secondairement être doublée.

Le bévacizumab sera transitoirement suspendu en cas d'HTA grade 3 et reconduit après normalisation des chiffres tensionnels. Le bévacizumab doit en revanche être définitivement interrompu en cas d'HTA non contrôlée par un traitement anti-hypertenseur bien conduit ou en cas de crise hypertensive, situation exceptionnelle.

*Dans notre étude*, la prévalence de l'HTA liée au bévacizumab était de 14,5% dont 1,4% de grade 3-4. Le facteur de risque lié à survenue de cette hypertension artérielle était la présence d'un antécédent d'HTA préexistante.

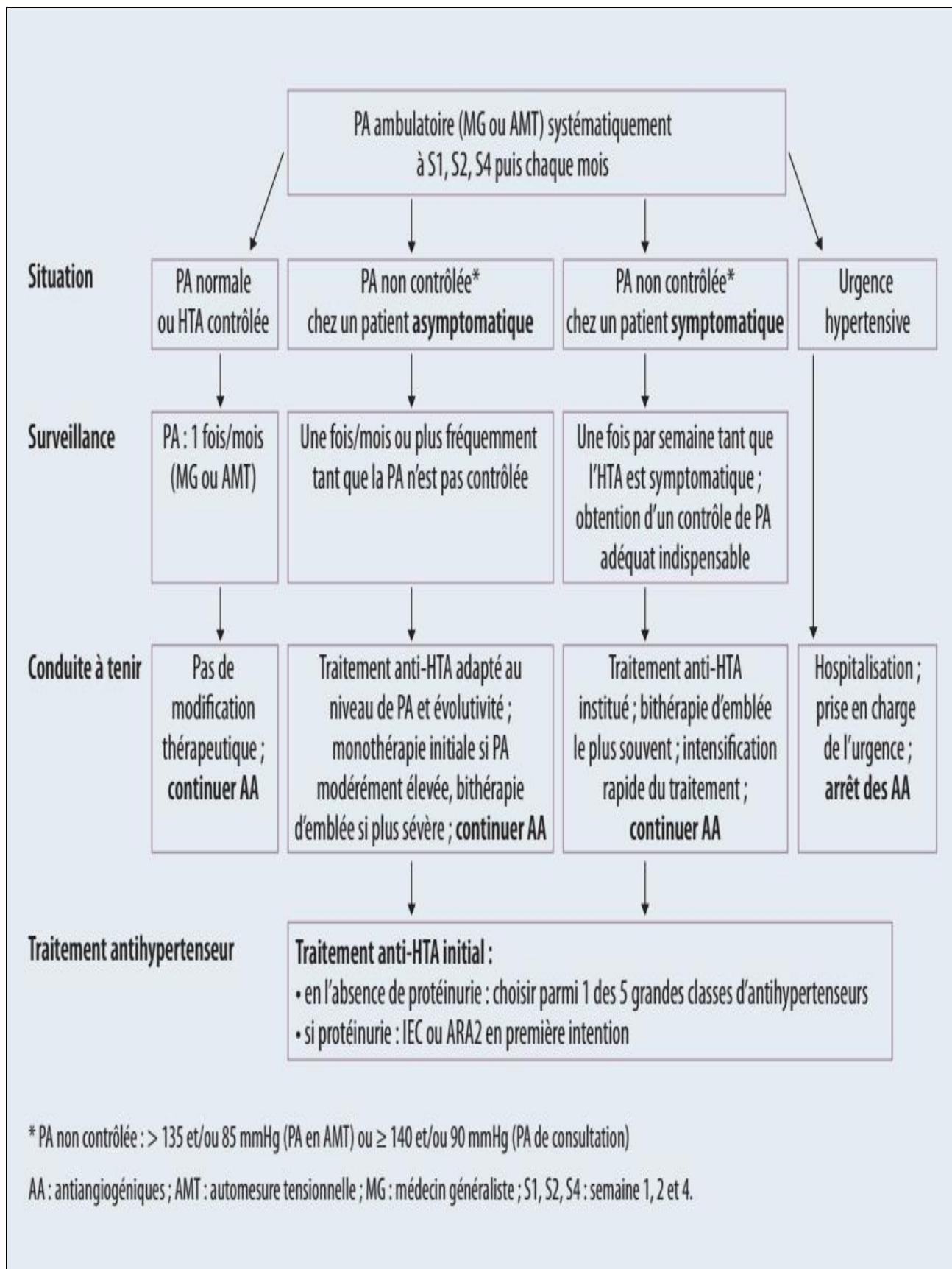


Figure 24 : Prise en charge de la pression artérielle au cours du suivi [159].

## 2. La protéinurie [153]

### a. L'incidence

La survenue d'une protéinurie est également fréquente chez les patients traités par bevacizumab ; il n'est pas encore clairement établi s'il s'agit d'une résultante de l'HTA induite (hyperpression glomérulaire) ou s'il s'agit d'un effet secondaire indépendant. La protéinurie est évaluée dans les études cliniques selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0 (tableau 7).

Tableau 7 : Les grades de la protéinurie selon la classification du NCI-CTC version 3.0.

Effets secondaires		Protéinurie
Grades	1	1+ ou 0,15-1,0 g/24 h
	2	2 ou 3+ ou > 1-3,5 g/24 h
	3	4+ou > 3,5 g/24 h
	4	Syndrome néphrotique

Le risque de protéinurie est significativement augmenté pour les patients traités par bévacizumab. Le risque relatif est de 1,4 pour les patients traités avec bévacizumab faible dose (3,5 à 7,5 mg/kg) et de 2,2 pour les patients traités par bévacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg) [156] (tableau 8).

Tableau 8 : L'incidence de la protéinurie.

	<b>Contrôle</b>	<b>Bevacizumab faible dose (3,5 à 7,5 mg/kg)</b>	<b>Bevacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg)</b>
Incidence protéinurie	2 à 38 %	21 à 41 %	22,3 à 62,7 %
Risque Relatif		RR = 1,4 95 % CI, 1,1-1,7 p = 0,003	RR = 2.2 95 % CI, 1,6-2,9 p < 0,001

Si la survenue d'une protéinurie est fréquente, en revanche le retentissement rénal est rare. Les données de la méta-analyse [156] donnent 1 % de cas de protéinurie grade 3 pour les patients traités par bévacizumab faible dose et 1,8 % pour les patients traités par bévacizumab forte dose (tableau 9).

Tableau 9 : L'incidence de la protéinurie grade 3-4.

		<b>Protéinurie grade 3-4</b>
Méta-analyse	Contrôle	0,1%
	Bevacizumab faible dose	1%
	Bevacizumab forte dose	1,8%



### b. Le traitement et la surveillance

Il est recommandé de surveiller la survenue d'une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire avant la mise en traitement puis à chaque administration du bévacizumab. En cas de positivité de la bandelette supérieure à 2+, une électrophorèse des protéines urinaires sur 24 heures est prescrite.

La valeur limite retenue dans les études est de 2 g/24 heures sur l'EPP urinaire. Si le résultat de l'EPP est supérieur ou égal à 2 g/24 heures, le bevacizumab doit être suspendu jusqu'à l'obtention d'un résultat < 2 g/24 heures qui permet de le réintroduire. L'apparition d'un syndrome néphrotique est un critère d'arrêt définitif du bevacizumab. Les médicaments néphrotoxiques tels que les biphosphonates ou les AINS doivent être prescrits avec précautions avec le bévacizumab car ils peuvent aggraver la protéinurie induite [156].

*Dans notre étude*, la prévalence de la protéinurie liée au bévacizumab était de 7,2% dont 1,4% de grade 3-4. Le sexe féminin et l'antécédent de diabète sucré étaient associés au risque de survenue d'une protéinurie sous bévacizumab.

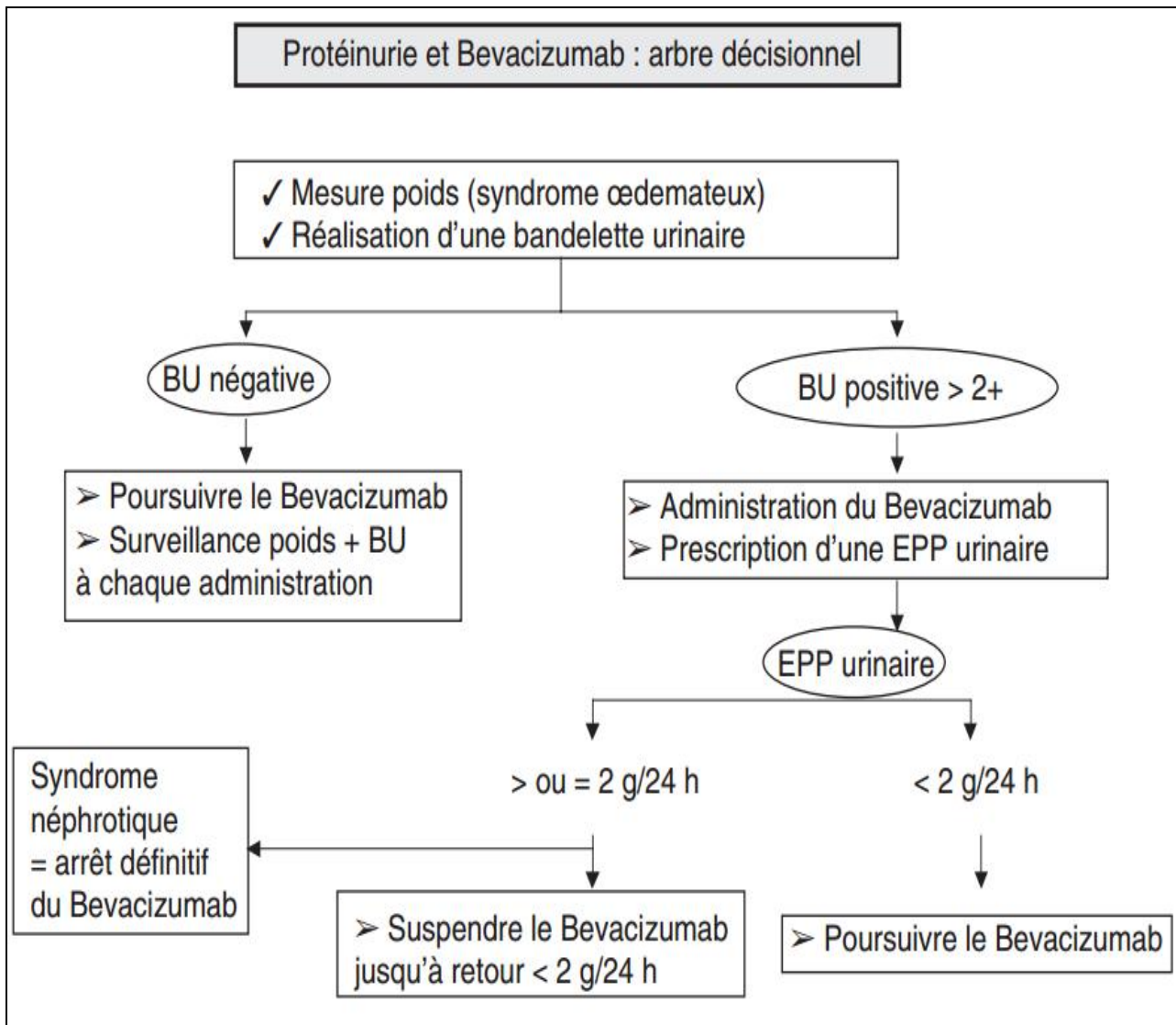


Figure 25 : Prise en charge de la protéinurie au cours du suivi [153].

### 3. Les hémorragies

Des manifestations hémorragiques peuvent survenir, y compris en l'absence d'AA chez les patients traités par une chimiothérapie pour un cancer colorectal. Elles peuvent être secondaires à une nécrose hémorragique de la tumeur, ou d'une de ses métastases, ou tout simplement consécutives à une fragilité des muqueuses liée à la chimiothérapie [150].

Deux types d'hémorragies sous bévacizumab doivent être distingués :

- *Les hémorragies mineures* et fréquentes, principalement cutanéomuqueuses, telles que l'épistaxis, les gingivorragies ou les saignements vaginaux (jusqu'à 50 % des patients dans certaines études) [111,150];
- *Les hémorragies plus importantes* (grade 3-4), très rares (1 à 5 %), comme les hémorragies digestives [112, 114-116, 120, 122]. Ce risque n'apparaît pas augmenté par la prise concomitante d'aspirine ni d'anticoagulants oraux [160,161]. Cependant, même si la prise d'anticoagulants oraux n'est pas une contre-indication formelle à l'administration de bévacizumab, elle nécessite une surveillance, notamment du bilan de coagulation, avant chaque cure. Il en est de même chez les patients ayant une tumeur colorectale en place. En raison de la survenue d'une hémorragie cérébrale fatale chez un patient ayant un carcinome hépatocellulaire traité par bévacizumab, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées étaient, jusqu'à présent, systématiquement exclus des études cliniques avec cet anti-VEGF, alors qu'elles ne constituent pas une contre-indication formelle à ce traitement. Ainsi, chez ces patients, le risque d'hémorragie cérébrale n'a pas été évalué de manière prospective dans des études randomisées. Une étude a repris l'ensemble des données de tolérance du bévacizumab disponibles dans la littérature chez des patients ayant des métastases cérébrales de cancer du sein, de cancer pulmonaire, rénal ou colorectal, et a montré que ces derniers présentaient un risque d'hémorragie cérébrale similaire à celui des autres patients, indépendamment du traitement par bévacizumab [162], ce qui ne devrait donc pas conduire à les exclure systématiquement des études cliniques.

*Dans notre étude*, 11.6% de nos patients ont présenté des complications hémorragiques dont 2.9% étaient des hémorragies graves. Ce risque hémorragique était lié à l'usage d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### III. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab les moins fréquents

#### 1. Les événements thromboemboliques veineux ou artériels [163]

En raison de l'interaction connue du bévacizumab avec le système endothélial, la survenue d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux a fait l'objet d'un recueil attentif dans les différentes études cliniques. Les événements thromboemboliques sont définis selon la classification NCI-CTC-3.0. Les thromboses artérielles comprennent notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les infarctus du myocarde (IDM). Les thromboses veineuses regroupent les thromboses profondes et les embolies pulmonaires (= grade 4).

Dans les cancers colorectaux métastatiques, l'étude de Hurwitz H. a rapporté une incidence similaire des événements thromboemboliques (artériels et veineux confondus) dans le bras chimiothérapie + placebo et dans le bras chimiothérapie + bévacizumab : 16,2 % vs 19,4 % ;  $p = 0,26$  [112]. Toutefois, en détaillant les événements thromboemboliques de grade 3-4, les thromboses artérielles apparaissent modestement augmentées dans le bras avec bévacizumab (tableau 10).

Tableau 10 : Evénements thromboemboliques dans le cancer colorectal métastatique [112].

	<b>IFL + placebo</b>	<b>IFL + bevaci- zumab</b>	
Incidence thromboses artérielles et veineuses	16,2 %	19,4 %	p = 0,26
AVC G3-4	0	4	
IDM G3-4	3	6	
TVP G3-4	19	34	
Thrombose abdominale G3-4	5	13	
Embolie pulmonaire G3-4	20	16	

La méta-analyse publiée par Scappaticci et collaborateurs [164] porte sur 5 essais de phase III comportant du bévacizumab (3 études dans le CCR, une étude dans le CBNPC et une étude dans le cancer du sein) et rassemble les données de 1 745 patients. Cette méta-analyse conclut à une augmentation significative du risque de thrombose artérielle pour les patients recevant du bévacizumab : 1,7 % (13/782) vs 3,8 % (37/963) (tableau 11). Les décès secondaires à une thrombose artérielle sont < 1 % pour les patients avec (8/963) ou sans bévacizumab (3/782). Les facteurs de risque identifiés pour la survenue d'une thrombose artérielle sous bévacizumab sont un antécédent personnel de thrombose artérielle et un âge supérieur à 65 ans.

Tableau 11 : Evénements thromboemboliques artériels selon les résultats de la méta-analyse [164].

	<b>CT n = 782</b>	<b>CT + bevacizumab n = 963</b>
Thrombus intra-artériel	4 (0,5 %)	16 (1,7 %)
Infarctus du myocarde	8 (1,0 %)	14 (1,5 %)
Autres thromboses artérielles	1 (0,1 %)	8 (0,8 %)
Accidents thrombotiques artériels : incidence globale	13 (1,7 %)	37 (3,8 %)

En revanche, l'incidence des événements thromboemboliques veineux n'apparaît pas augmentée avec une incidence de 9,85 % sans bevacizumab versus 9,97 % avec bévacizumab.

### a. Le bévacizumab et les anticoagulants

La majorité des essais portant sur l'utilisation du bévacizumab n'ont pas inclus les patients traités avec une anticoagulation efficace. Peu de données sont donc disponibles concernant les possibles interactions entre le bevacizumab et les traitements anticoagulants (dérivés de l'héparine ou inhibiteurs de la vitamine K, AVK).

Dans le CBNPC, plusieurs informations sont obtenues à partir des données de l'étude AVAIL [155]. Dans cet essai de phase III portant sur des CBNPC en 1<sup>re</sup> ligne métastatique, les événements thromboemboliques veineux survenant en cours d'étude ont été traités par anticoagulation efficace et le bévacizumab a été poursuivi chez les patients qui en recevaient préalablement.

L'analyse de sous-groupe présentée à l'ECCO en 2007 [165] porte sur les 86 patients de l'étude qui ont été traités par anticoagulation efficace du fait de la survenue d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire en cours d'étude ; plus de 50 % d'entre eux ont été anticoagulés par dérivés de l'héparine. Les patients anticoagulés en cours de traitement se répartissent de la façon suivante : bras chimiothérapie + placebo : 28 patients, bras chimiothérapie + bévacizumab 7,5 mg/kg : 32 patients, bras chimiothérapie + bévacizumab 15 mg/kg : 26 patients (tableau 12).

Cette étude conclue à l'augmentation du risque hémorragique (NCI-CTC-3.0) pour les patients anticoagulés mais indépendamment de l'utilisation du bévacizumab.

D'autre part, le risque hémorragique n'apparaît pas différent selon que les patients aient poursuivi ou non le bévacizumab avec les anticoagulants.

Dans le sous-groupe de l'étude traité par anticoagulation efficace, les accidents hémorragiques ont été pour la majorité peu sévères (Grade 1 : épistaxis).

Il n'y a eu aucune hémoptysie G3-4 et aucun décès par accident hémorragique. Deux cas d'hémorragie cérébrale ont été rapportés dans le bras chimiothérapie + bevacizumab 15 mg/kg, mais ce nombre était de 4 dans le bras chimiothérapie + placebo.

Tableau 11 : Patients anticoagulés en cours de traitement par bévacizumab [165].

	Patients anticoagulés n = 86			Patients non anticoagulés n = 900		
	CT + placebo N = 28	CT + beva 7,5 N = 32	CT + beva 15 N = 26	CT + placebo N = 299	CT + beva 7,5 N = 298	CT + beva 15 N = 303
Accidents hémorragiques tous grades	11 (39,3)	14 (43,8)	19 (73,1)	56 (18,7)	100 (33,6)	107 (35,3)
Accidents hémorragiques G3-4	1 (3,6)	2 (6,3)	2 (7,7)	5 (1,7)	12 (4,0)	13 (4,3)
Hémoptysies tous grades	3 (10,7)	2 (6,3)	5 (19,2)	14 (4,7)	21 (7,0)	27 (8,9)
Hémoptysies G3-4	0	0	0	2 (0,7)	5 (1,7)	3 (1,0)

#### b. Le bévacizumab et les antiagrégants plaquettaires

Le risque hémorragique pour les patients sous bévacizumab prétraités par antiagrégants plaquettaires a été évalué par une méta-analyse effectuée sur les données de 3 essais menés dans le cancer colorectal [161].

Cette méta-analyse a comparé le risque hémorragique des patients sous Aspirine faible dose (< 325 mg/j), que ce traitement ait été initié avant ou en cours de traitement par bévacizumab. L'étude conclut à l'absence d'augmentation de l'incidence des accidents hémorragiques pour les patients sous Aspirine faible dose, sans augmentation de la sévérité des événements rapportés.



### c. La conduite à tenir

- *Anticoagulants chez un patient en cours de traitement par bévacizumab :*

En cas de survenue d'une thrombose veineuse de grade 1 à 3, les recommandations préconisent la suspension transitoire du bévacizumab et la mise en place d'une anticoagulation efficace (de préférence par HBPM). Le bévacizumab pourra être réintroduit dès que l'anticoagulation efficace est obtenue ; en effet, les données de l'étude AVAIL montrent que la poursuite du bévacizumab en concomitant ne modifie pas le risque hémorragique.

L'AMM précise que la survenue d'une embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) ou d'une thrombose artérielle impose l'arrêt définitif du traitement par bévacizumab.

- *Anticoagulants et antiagrégants pour un patient candidat au bévacizumab :*

Selon les données présentées dans le CCR, la présence d'Aspirine < 325 mg/j ne majore pas le risque hémorragique sous bévacizumab et ne doit donc pas empêcher sa prescription. Il n'y a pas de données spécifiques à ce jour sur l'utilisation du Clopidogrel (Plavix) avec le bévacizumab.

Les antiagrégants plaquettaires prescrits au long court témoignent le plus souvent de comorbidités artérielles. Le risque de thrombose artérielle sous bévacizumab étant significativement augmenté pour les patients porteurs de tels antécédents, la prescription de bévacizumab est déconseillée pour tout patient ayant souffert d'un accident artériel au cours des 6 mois précédents. Concernant les patients sous antiagrégants plaquettaires au long cours pour un accident artériel datant de plus de 6 mois, le traitement antiagrégant (mono ou bithérapie) doit être maintenu en concomitance avec le bévacizumab.

Les données de l'étude AVAIL ne montrent pas d'augmentation du risque hémorragique pour les patients traités par anticoagulation efficace et bévacizumab.

L'anticoagulation préalable d'un patient n'est pas un obstacle à la prescription du bevacizumab. Un patient anticoagulé pour thrombose veineuse (Grade 1 à 3) antérieure à la décision de chimiothérapie peut recevoir le bevacizumab. L'AMM ne précise pas la conduite à tenir en cas d'antécédent d'embolie pulmonaire symptomatique (Grade 4) ; par mesure de prudence, on déconseille l'utilisation du bevacizumab en cas d'embolie pulmonaire symptomatique dans les 6 mois précédents.

*Dans notre étude*, on avait recensé 4 cas de thromboses veineuses soit 2,9% des patients et 2 cas de thromboses artérielles soit 1.4% des patients. Un indice de performance  $\geq 2$  était associé à une augmentation significative du risque des thromboses veineuses alors qu'aucun facteur de risque des thromboses artérielles n'a été retrouvé.

## 2. Les perforations gastro-intestinales [111,150]

Des perforations gastro-intestinales, potentiellement fatales, survenant essentiellement dans les 60 premiers jours de traitement ont été décrites chez 1 à 4 % des patients inclus dans les principales études randomisées, mais aussi dans les 2 grandes études observationnelles BRiTE et First BEAT [112,114,115]. Une récente méta-analyse d'études contrôlées randomisées, tous types de tumeurs confondus, a confirmé le surrisque de perforation digestive chez les patients traités par bévacizumab comparativement aux patients ne recevant pas cet antiangiogénique (HR = 2,14 ; IC95 : 1,19-3,85 ; p = 0,011), ce risque étant plus important dans les CCR (HR = 3,10 ; IC95 : 1,26-7,63) et les cancers du rein et plus prononcé à partir d'une dose de 5 mg/kg/sem. [166]. Les principaux facteurs de risque de perforation identifiés étaient la présence d'une tumeur colorectale en place, un antécédent de radiothérapie abdomino-pelvienne, d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulite ou de

maladie inflammatoire du côlon, une obstruction digestive (en particulier une carcinose péritonéale) et un traitement par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours [112, 114, 167]. Toutefois, la présence d'une tumeur en place n'est pas une contre-indication au bévacizumab car le risque de perforation ou d'hémorragie digestive grave reste inférieur à 5 % et la mortalité, inférieure à 1 % [114]. En revanche, il convient d'être plus prudent et d'éviter le bévacizumab si la tumeur primitive est traitée par prothèse endoscopique. En effet, dans 2 études rétrospectives, le taux de perforation semblait augmenté chez les patients avec prothèse traités par bévacizumab [168,169]. Un tableau clinique de douleurs abdominales avec un syndrome occlusif et des vomissements doit faire rechercher systématiquement une perforation digestive et faire arrêter le bévacizumab définitivement. La perforation digestive survient habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement par bévacizumab. La prise en charge doit être, si possible, conservatrice, avec aspiration nasogastrique sans chirurgie [114].

*Dans notre étude*, on avait recensé 3 cas de perforations gastro-intestinales sous bévacizumab soit 2,1% des patients. La présence de la tumeur en place en était le facteur de risque statistiquement significatif en analyse uni et multivariée.

### 3. Les troubles de la cicatrisation

Chez les patients qui ont subi une chirurgie majeure 28 à 60 jours après un traitement par chimiothérapie + bévacizumab, des anomalies de cicatrisation (fistule, retard de cicatrisation, lâchage de sutures, abcès) ont été rapportées dans 1 à 4 % des cas, mais leur fréquence n'était pas supérieure à celle qui était observée chez les patients traités uniquement par chimiothérapie [111,112,114,115,117,122,170]. Ces données ont été confirmées chez des patients ayant eu une résection de métastases de CCR au décours d'un traitement par

bévacizumab [172,173], en particulier ceux inclus dans l'étude observationnelle First BEAT [174]. Aucun facteur de risque, y compris l'âge (> 65 ans), n'a été identifié pour ces complications hémorragiques et de cicatrisation liées au bévacizumab [173]. Le bévacizumab doit être alors arrêté 5 à 6 semaines avant et repris 4 semaines après une chirurgie majeure [111,150]. La cicatrisation complète doit être vérifiée. Il est également recommandé un intervalle libre d'au moins 4 semaines entre la dernière administration de bévacizumab et une embolisation portale [174]. Cette recommandation du Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) s'appuie sur une étude rétrospective montrant une réduction par le bévacizumab de l'hypertrophie du foie non embolisé [175]. Une autre étude ne montrait pas cet effet sur la régénération hépatique [176]. Une intervention mineure ne doit pas retarder le début du traitement. En revanche, il semble prudent de suspendre le bévacizumab en cas d'extraction dentaire ou de polypectomie [151,174]. Lorsqu'une intervention est envisagée en urgence, le rapport bénéfice/risque sera évalué et le chirurgien informé du risque accru de complications postopératoires [151]. Le bévacizumab semble, en revanche, pouvoir être débuté en toute sécurité très rapidement (dans les 7 jours) après la mise en place d'un site veineux implantable [177]. Toute plaie non cicatrisée doit faire reporter l'administration du bévacizumab.

*Dans notre étude*, 5 cas de troubles de la cicatrisation sous bévacizumab (soit 2,1% des patients) ont été notés, sans facteur de risque identifié.

#### IV. Les effets secondaires spécifiques au bévacizumab rares ou non attendus

Des événements rares ont été rapportés [111,150,151] : insuffisance cardiaque, HTA pulmonaire, fistule, perforation de la cloison nasale, infarctus splénique, ostéonécrose mandibulaire nécrose avasculaire des têtes fémorales [178,179], syndrome dépressif, leucoencéphalopathie postérieure réversible [151,180,181]. Une méta-analyse réalisée sur plus de 3 700 patientes traitées pour un cancer du sein a montré que le risque relatif de développer une insuffisance cardiaque était de 4,74 (IC95 : 1,66-11,18 ; p = 0,001) pour celles qui recevaient le bévacizumab par rapport à celles qui avaient bénéficié de la chimiothérapie seule [182]. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution, compte tenu de l'absence d'information individuelle sur les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque des patientes incluses dans cette étude (dose cumulée d'anthracycline, antécédent d'irradiation thoracique, dyslipidémie, HTA, diabète et obésité) [183]. D'autres effets indésirables, plus inattendus, ont été décrits dans un essai évaluant la tolérance du bévacizumab en situation adjuvante après résection de cancer colique. Les résultats de cet essai rapportaient des syndromes dépressifs ou des douleurs de façon plus fréquente chez les patients traités par bévacizumab comparativement à ceux traités par la chimiothérapie seule [184]. Enfin, une méta-analyse à partir de 16 essais randomisés (dont 5 sur le cancer colorectal) suggère que le bévacizumab est associé à une augmentation significative de la mortalité liée aux effets indésirables du bévacizumab (risque relatif = 1,46 ; IC95 : 1,09-1,94 ; p = 0,01) [181]. Cette augmentation de mortalité liée au bévacizumab dépendrait du type de chimiothérapie associé (surrisque en cas de taxanes ou sels de platine). Le surrisque de mortalité n'était pas significatif dans ce travail en ce qui concerne les études portant sur les cancers colorectaux [185]. Les principaux effets indésirables fatals liés au bévacizumab étaient l'hémorragie, la neutropénie et les perforations digestives.

*Dans notre étude, aucun effet indésirable inhabituel n'a été noté.*

# Conclusion

Bloquer l'angiogenèse tumorale est un objectif thérapeutique qui affranchit de la complexité de la cellule tumorale, en dirigeant l'action thérapeutique sur l'environnement tumoral, le stroma, en réduisant la néovascularisation afin d'induire ainsi une mort par hypoxie. Cet objectif thérapeutique étant peu dépendant de la cellule cancéreuse, il a été possible d'observer avec le même médicament, le bévacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, un gain en survie dans des cancers métastatiques très différents biologiquement comme les cancers colorectaux, mammaires, et pulmonaires.

L'action d'inhibition de la voie du VEGF a des conséquences physiologiques sur la régulation artérielle endothéliale, en particulier dans les zones peu vascularisées. Les effets concernent l'ensemble de l'arbre artériel, depuis les grosses artères jusqu'à la microcirculation.

L'hypertension artérielle et la protéinurie restent les effets secondaires les plus fréquents du bévacizumab. La mesure de la pression artérielle et la recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire doivent être réalisées avant et tout au long du traitement. Un délai de quatre semaines avant et après une chirurgie majeure doit être respecté afin d'éviter les troubles de cicatrisation. Le patient doit être informé des risques exceptionnels de complications graves : événements thromboemboliques, perforation digestive, hémorragies graves.

Enfin, La prise en charge de ces effets secondaires devrait s'intégrer à un réseau interdisciplinaire comprenant le médecin prescripteur, les médecins généralistes et spécialistes, notamment cardiologues et néphrologues afin de limiter les réductions de posologies ou les interruptions thérapeutiques, et surtout l'impact sur la qualité de vie. Cette collaboration interdisciplinaire doit être confortée, plus étroite et optimisée par l'utilisation d'un carnet de suivi remis au patient.

[ Résumé ]



## Résumé

Introduction : Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui inhibe l'angiogenèse. Associé à la chimiothérapie, il augmente la survie dans plusieurs cancers notamment le cancer colorectal métastatique (CCRm). Le but de notre travail est de déterminer, chez les patients atteints de CCRm recevant le bevacizumab, la prévalence des effets indésirables (EI) liés à cette thérapie ciblée et les facteurs associés à leur survenue.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus tous les patients atteints de CCRm et traités par bévacizumab, au service d'oncologie de l'hôpital militaire de Meknès, sur une période de 06 ans (2011-2016).

Résultats : 137 patients ont été inclus. L'hypertension artérielle (HTA) (14,5%), les hémorragies (11,6%) et la protéinurie (7,2%) étaient les EI les plus fréquents. D'autres EI étaient moins fréquents : les complications de cicatrisation (3,6%), les thromboses veineuses (2,9%), les perforations gastro-intestinales (2,1%) et les embolies artérielles (1,4%). Les analyses univariées puis multivariées ont identifié les facteurs de risque associés: HTA (antécédent d'HTA); Hémorragie (usage d'anticoagulants et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens); Protéinurie (sexe, antécédent de diabète); Perforation gastro-intestinale (tumeur primitive en place); Thrombose veineuse (Indice de performance OMS  $\geq 2$ ).

Conclusion : La toxicité du bévacizumab chez nos patients reste globalement similaire à celle décrite dans les essais de mise sur le marché et aussi des études observationnelles.

## ABSTRACT

Introduction: Bevacizumab is a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) monoclonal antibody that inhibits angiogenesis. Combined with chemotherapy, it increases survival in several cancers including metastatic colorectal cancer (mCRC). The purpose of our work is to determine, in patients with mRCC receiving bevacizumab, the prevalence of adverse events (sAE) related to this targeted therapy and factors associated with their occurrence.

MATERIAL AND METHODS: This is a retrospective study that included all mCRC patients treated with bevacizumab, in the oncology department of Meknes Military Hospital, over a period of 6 years (2011-2016). ).

Results: 137 patients were included. High blood pressure (HBP) (14.5%), bleeding (11.6%) and proteinuria (7.2%) were the most common sAE.

. Other sAE were less common: healing complications (3.6%), venous thrombosis (2.9%), gastrointestinal perforation (2.1%) and arterial embolism (1.4%). Univariate and then multivariate analyzes identified the associated risk factors: High blood pressure (antecedent HBP); bleeding (use of anticoagulants and non-steroidal anti-inflammatory drugs); Proteinuria (sex, history of diabetes); Gastrointestinal perforation (primary tumor in place); Venous thrombosis (WHO performance index  $\geq$  2).

Conclusion: The toxicity of bevacizumab in our patients remains broadly similar to that described in the trials and also observational studies.

## مطفي

**مقدمة:** بيغلديزومب (ع ن أ د ب) (عامل نمو الأوعية الدموية البطانية) هو مضاد أجسام وحيد النسيلة الذي يمنع تكوّن الأوعية الدموية. جنباً إلى جنب، مع العلاج الكيميائي، يُنجز يد من البقاء على قيد الحياة فيلعد يد من أنواع السرطان بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم المتقدم (س ق م م). والغرض من بحثنا هو تحديد مدى المضاعفات التي يعاني منها س ق م م و يتلقون بيغلديزومب، انتشار الأحداث السلبية (أس) المتعلقة بهذا العلاج المستهدف والعوامل المرتبطة حدوثها.

**المواد والأدب:** هذه دراسة سلتعديّة شملت جميع المرضى الذين يعانون من سرطان القولون والمستقيم المتقدم الذين عولجوا بالبيغلديزومب، في قسم الأورام في مستشفى مكنيل العسكري، على مدى 6 سنوات (2011-2016).

**النتائج:** تم دمج 37 مريضاً ارتفاع ضغط الدم (14.5%) لنزيف الدموي (11.6%) و تسرب البروتين عبر البول (7.2%) لأنواع الأثر شديوعاً. وكانت الأحداث السلبية الأخرى أقل شديوعاً: مضاعفات الالتئام (3.6%) والتجلط الوريدي (2.9%) والانتفاخ الهضمي (2.1%) والانسداد الكبداني (1.4%). وحدت التحاليل أحاديّة المتغير ومن ثم متعدد المتغيرات عوامل الخطر المرتبطة بها: ارتفاع ضغط الدم (سواء بارتفاع ضغط الدم)؛ النزيف (استخدام مضادات التخثر والأدوية المضادة للالتصاق الهستيريديّة)؛ تسرب البول عبر البول (الجنس تاريخ مرض السكري). ثقب الجهاز الهضمي (تموضع الورم الرئيسي). التخثر الوريدي (مؤدراً من منظمة الصحة العالمية  $\leq 2$ ).

**الاستنتاج:** لا آثار جانبية لبيغلديزومب في مريضنا لا تزال مماثلة على نطاق واسع لتلك التي تم وصفها في التجارب وكذلك الدليلات صدقة.

Annexes

## Annexe I : Fiche d'exploitation

### . Identité :

- Initiales du nom et du prénom :.....

- IP :.....

- Age :.....

- Sexe :.....

- Profession .....

- Originaire et résident à :.....

- N° de téléphone :.....

- NSE : Elevé       Moyen       Bas

- Mutualiste : oui                       non

. Motif de consultation : .....

### . Antécédents et facteurs de risque :

- Personnels:

. Médico-chirurgicaux :

HTA

Diabète

Hypercholestérolémie

Tabac

Prise Médicamenteuse des AINS

Prise d'anticoagulants/ antiagrégants plaquettaires

Néoplasie connue

Autre :.....

. Gynéco-obstétricaux :

-Ménarche: avant 13 ans                       après 13 ans

-Parité: Nulliparité       multiparité       pauci parité

- âge de la première grossesse: sup 30ans  inf. à 30 ans
- Contraception orale : oui  non  sa durée:.....
- Allaitement au sein: oui  non
- Ménopause: oui  non  avant 55ans  après 55 ans
- Traitement hormonal substitutif : oui  non
- ATCD personnel de cancer : Sein  Endomètre  Ovaires  col utérin
- Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein : oui  non
- Les ATCD familiaux: Cas similaire dans la famille : oui  non

. Histoire de la maladie:

- Circonstances de découverte :
- Date de début :.....
- Délai de consultation: .....
- Symptômes : .....
- Evolution : .....
- Signes associés : .....

. Examen Clinique :

. Examen général :

- Poids : ..... kg      -Taille :.....m      -IMC :.....
- FC : .....bpm      -TA :.....mmHg      -FR :.....cc/min
- T° :.....°C
- Etat général selon l'indice de performance de l'OMS :.....

. Examen abdominal :

- Inspection.....
- Palpation .....
- Percussion .....
- Toucher rectal.....

## . Examen somatique :

-Pleuro-pulmonaire : normal  Anomalies  : .....-Cardiovasculaire : normal  Anomalies  :.....-Osseux : normal  Anomalies  :...... Examen paraclinique:Endoscopie: Colon  Rectum 

Biologie .....

Radiologie.....

Histologie .....

. L'extension de la pathologie tumorale :

## Bilan d'extension :

-Radio thorax : normale  anomalies  :.....-Echo abdominale : normale  anomalies  :.....-TDM TAP : normale anomalies  :.....- Scintigraphie osseuse : normale anomalies  :.....- TDM c+/IRM cérébrale : normale anomalies  :.....- PET-scanner : normale anomalies  :.....

## . Conclusion : Métastases

- Uniques  multiples - Hépatiques  péritonéales  pulmonaires  ganglionnaires autres . Stadification TNM :...... Traitement:. Chirurgie: Résection de la tumeur primitive oui  non . Radiothérapie: oui  non 

. Chimiothérapie:

- Protocole

- 1<sup>ère</sup> ligne

- Folfox
- Xelox
- Folfiri
- Xeliri
- 5-FU
- Capécitabine

- 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne

- Folfox
- Xelox
- Folfiri
- Xeliri
- 5-FU
- Capécitabine

- Posologie du bévacizumab : 7.5 mg/kg/3 s  5.0 mg/kg/2s

. Effets indésirables

. HTA: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Hémorragies: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Protéinurie: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Complications de cicatrisation: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Thromboses veineuses: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Perforations gastro-intestinales: G0  G1  G2  G3  G4  G5

. Thromboses artérielles: G0  G1  G2  G3  G4  G5



**Annexe II : Indice de performance OMS**

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

# [ Bibliographie ]

1. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *Pathol Biol.* 2012; 60(4):223-8.
2. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med.* 2011;60(2):37-46.
3. Hubbard J, Grothey A. Antiangiogenesis agents in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol.* juill 2010;22(4):374-80.
4. Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother.* mars 2009;43(3):490-501.
5. Guyot M. Les thérapies anti-angiogéniques : entre espoir et réalité. Vers l'identification de marqueurs prédictifs et de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer du rein. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2013.
6. Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development. *Circ Res* 2009 ;104(5) : 576-588.
7. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8: 464-478.
8. Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol* 2013 ;31 : 2205-2218.
9. Hanahan D, Folkman J . Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86(3): 353-364.
10. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473 : 298-307.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25: 581-611.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ;144 : 646-674.
13. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999; 284: 1994-1998.

14. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene* 1999; 18: 5356-5362.
15. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-1186.
16. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995 ; 1 : 27-31.
17. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24: 220-226.
18. Horak ER, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, Greenall M, Stepniowska K, Harris AL. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340: 1120-1124.
19. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-146.
20. Wakui S, Furusato M, Itoh T, Sasaki H, Akiyama A, Kinoshita I, Asano K, Tokuda T, Aizawa S, Ushigome S. Tumour angiogenesis in prostatic carcinoma with and without bone marrow metastasis: a morphometric study. *J Pathol* 1992; 168: 257-262.
21. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 401-410.
22. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000 ; 407 : 249-257.
23. Baish JW, Jain R. Fractals and cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 3683-3688.
24. Benjamin LE, Golijani D, Itin A, Podes D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999; 103: 159-165.

25. Stoletov K, Kato H, Zardouzian E, Kelber J, Yang J, Shattil S, Klemke R. Visualizing extravasation dynamics of metastatic tumor cells. *J Cell Sci* 2010; 123: 2332-2341.
26. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62.
27. Carmeliet P, Collen D. Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237: 133-158.
28. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 2000 ; 21 : 505-515.
29. Milanini J, Vinals F, Pouysségur J, Pagès G. p42/p44 MAP Kinase module plays a key role in the transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor gene in fibroblasts. *J Biol Chem* 1998; 273: 18165-18172.
30. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2039-2049.
31. Brem S, Brem H, Folkman J, Finkelstein D, Patz A. Prolonged tumor dormancy by prevention of neovascularization in the vitreous. *Cancer Res* 1976; 36: 2807-2812.
32. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995; 1: 149-153.
33. Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 422-433.
34. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res* 2006; 3(12): 594-607.
35. Ribatti D. The discovery of antiangiogenic molecules: a historical review. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 345-352.

36. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390: 404-407.
37. Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, Gately S, Hellman S, Beckett MA, Sukhatme VP, Soff GA, Kufe DW, Weichselbaum R. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin. *Cancer Res* 1998; 58: 5686-5689.
38. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, Gorski DH, Staba MJ, Stellato KA, Bigelow K, Heimann R, Gately S, Dhanabal M, et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumour therapy. *Nature* 1998; 394: 287-291.
39. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, and Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88: 277-285.
40. Bornstein P. Thrombospondins function as regulators of angiogenesis. *J Cell Commun Signal* 2009 ; 3 : 189-200.
41. de Fraipont F, El Atifi M, Gicquel C, Bertagna X, Chambaz EM, Feige JJ. Expression of the angiogenesis markers vascular endothelial growth factor-A, thrombospondin-1, and platelet-derived endothelial cell growth factor in human sporadic adrenocortical tumors: correlation with genotypic alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4734-4741.
42. Streit M, Velasco P, Riccardi L, Spencer L, Brown LF, Janes L, Lange-Asschenfeldt B, Yano K, Hawighorst T, Iruela-Arispe L, et al. Thrombospondin-1 suppresses wound healing and granulation tissue formation in the skin of transgenic mice. *EMBO J* 2000; 19: 3272-3282.

43. Kyriakides TR, Zhu YH, Smith LT, Bain SD, Yang Z, Lin MT, Danielson KG, Iozzo RV, LaMarca M, McKinney CE, et al. Mice that lack thrombospondin 2 display connective tissue abnormalities that are associated with disordered collagen fibrillogenesis, an increased vascular density, and a bleeding diathesis. *J Cell Biol* 1998 ; 140 : 419-430.
44. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 3967-3979.
45. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res* 2009 ; 33 : 638-644.
46. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 107-115.
47. Seppinen L, Sormunen R, Soini Y, Elamaa H, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T. Lack of collagen XVIII accelerates cutaneous wound healing, while overexpression of its endostatin domain leads to delayed healing. *Matrix Biol* 2008; 27: 535-546.
48. Lin EY, Pollard JW. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 5064-5066.
49. Gospodarowicz D, Thakral KK. Production a corpus luteum angiogenic factor responsible for proliferation of capillaries and neovascularization of the corpus luteum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 847-851.
50. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009 ; 19 : 329-337.
51. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010; 141: 39-51.
52. Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010 ; 21 : 21-26.
53. De Palma M, Naldini L. Tie2-expressing monocytes (TEMs): novel targets and vehicles of anticancer therapy? *Biochim Biophys Acta* 2009, 1796: 5-10.

54. Rolny C, Mazzone M, Tugues S, Laoui D, Johansson I, Coulon C, Squadrito ML, Segura I, Li X, Knevels E, et al. HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF. *Cancer Cell* 2011, 19, 31-44.
55. Ferrara N. Role of myeloid cells in vascular endothelial growth factor-independent tumor angiogenesis. *Curr Opin Hematol* 2010 ; 17 : 219-224.
56. Crawford Y, Ferrara N. VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies. *Cell Tissue Res* 2009 ; 335 : 261-269.
57. Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF- $\kappa$ B-Dependent Manner. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 135-147.
58. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2000 ; 9 : 239-252.
59. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009, 29, 789-791.
60. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009 ; 10 : 165-177.
61. Klein M, Catargi B. Le VEGF en physiologie et pathologie thyroïdienne. *Annales d'Endocrinologie* 2007 ; 68 (6) : e45-e56).
62. Cebe Suarez S, Pieren M, Cariolato L, Arn S, Hoffmann U, Bogucki A, Manlius C, Wood J, Ballmer-Hofer K. VEGF-A splice variant defective for heparan sulfate and neuropilin-1 binding shows attenuated signaling through VEGFR-2. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2067-2077.
63. Saleh A. VEGF: Un biomarqueur potentiel dans la physiopathologie cardiovasculaire. Thèse en Sciences de la Vie et de la Santé 2015, Université de Lorraine.



64. Fafeur V, Vandebunder B, Stéhelin D. Le processus métastatique. *Rev Prat* 1995;45:1460-7.
65. Bikfalvi A, Javerzat S, Perollet C, Savona C. Angiogenesis and cancer. *Bull Cancer* 1997;84:885-90.
66. Ortéga N, Sordello S, Plouët J. Vascularisation tumorale: physiopathologie et perspectives thérapeutiques. *Bull Cancer* 1997;84:391-5.
67. Tobelem G. L'angiogenèse tumorale. *Med Sci (Paris)* 1990;6:426-32.
68. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng A, Dvorak AM, et al. Vascular permeability factor-vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. In: Goldberg ID, Rosen EM, editors. *Regulation of angiogenesis*. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser; 1997. p. 233-69.
69. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: the trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest* 1995;72:615-8.
70. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
71. Saillard M. Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein : place de l'Avastin®. Thèse en pharmacie. Université de Rouen.
72. Corvol P. Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale. *Annales de Pathologie* 2010 ; 30(5S1) : 32-36.
73. Boiteux G. Effet de ligands de PPAR sur l'expression de deux marqueurs potentiels de progression des cancers de la vessie : VEGF et A-FABP. Th D Sciences de la vie et de la santé 2008, Université de Franche-Comté.
74. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 273-286.
75. Claffey KP, Wilkison WO, Spiegelman BM. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *J Biol Chem* 1992;267:16317-22.

76. Finkenzeller G, Marme D, Weich HA, Hug H. Platelet-derived growth factor induced transcription of the vascular endothelial growth factor gene is mediated by protein kinase C. *Cancer Res* 1992;52:4821–3.
77. Fischer S, Sharma HS, Karliczek GF, Schaper W. Expression of vascular permeability factor–vascular endothelial growth factor in pig cerebral microvascular endothelial cells and its upregulation by adenosine Mol. Brain Res 1995;28:141–8.
78. Garrido C, Saule S, Gospodarowicz D. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor gene expression in ovarian bovine granulosa cells. *Growth Factors* 1993;8:109–17.
79. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, et al. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave’s immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest* 1995;96:1295–302.
80. Goldberg MA, Schneider TJ. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *J Biol Chem* 1994;269:4355–61.
81. Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J Clin Invest* 1994;93:2490–6.
82. Ladoux A, Frelin C. Cobalt stimulates the expression of vascular endothelial growth factor mRNA expression in rat cardiac cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;204:794–8.
83. Li J, Perrella MA, Tsai JC, Yet SF, Hsieh CM, Yoshizumi M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by interleukin-1 beta in rat aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1995; 270:308–12.

84. Cornali E, Zietz C, Benelli R, Weninger W, Masiello L, Breier G, et al. Vascular endothelial growth factor regulates angiogenesis and vascular permeability in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996;149:1851–69.
85. Dolecki GJ, Connolly DT. Effects of a variety of cytokines and inducing agents on vascular permeability factor mRNA levels in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:572–8.
86. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor- $\beta$  in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 1994;269:6271–4.
87. Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progestin regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:392–5.
88. Cullinann-Bove K, Koos R. Vascular endothelial growth factor–vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth. *Endocrinology* 1993;133:829–37.
89. Koos RD. Increased expression of vascular endothelial growth factor–vascular permeability factor in the rat ovary, following an ovulatory gonadotropin stimulus: potential roles in follicle rupture. *Biol Reprod* 1995;52:1426–35.
90. Klein M, Brunaud L, Muresan M, Barbé F, Marie B, Sapin R, et al. Recombinant human thyrotropin stimulates thyroid angiogenesis in vivo. *Thyroid* 2006;16:531–6.
91. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25:913–7.
92. Jain RK, Di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nature Reviews Neuroscience* 2007, 8(8), 610–622.

93. Minchenko A, Bauer T, Salceda S, Caro J. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vivo and in vitro. *Lab Invest* 1994;71:374–9.
94. Rockwell S, Knisely JPS. Hypoxia and angiogenesis in experimental tumor models: therapeutic implication. In: Goldberg ID, Rosen EM, editors. *Regulation of angiogenesis*. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser;1997. p. 335–60.
95. Ladoux A, Frelin C. Hypoxia is a strong inducer of vascular endothelial growth factor mRNA expression in the heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:1005–10.
96. Stavri GT, Zachary IC, Breier G, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. Synergistic action with hypoxia. *Circulation* 1995;92:11–4.
97. Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006, 441(7092), 437–443.
98. Ferrara N, Winer J, Burton T, Rowland A, Siegel M, Phillips HS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor does not promote transformation but confers a growth advantage in vivo to Chinese hamster ovary cells. *J Clin Invest* 1993;91:160–70.
99. Grugel S, Finkenzeller G, Barleon B, Weindel K, Marme D. Both v-Haras and v-raf stimulate expression of the vascular endothelial growth factor in NIH 3T3 cells. *J Biol Chem* 1995;270:25915–9.
100. Rak J, Mitsuhashi Y, Bayko L, Filmus J, Shirasawa S, Sasazuki T, et al. Mutant ras oncogenes upregulate VEGF-VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55:4575–80.
101. Mazure NM, Chen EY, Yeh P, Laderout KR, Giaccia AJ. Oncogenic transformation and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 1996;56:3436–40.

102. Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Zhou XM, Foster D, Brugge JS, Sukhatme VP. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor expression through c-Src activation. *Nature* 1995;375:577–81.
103. Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme VP. Wild-type p53 and v-Src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor gene expression. *Cancer Res* 1995;55:6161–5.
104. Kieser A, Weich HA, Brandner G, Marme D, Kolch W. Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. *Oncogene* 1994;9:963–9.
105. Siemester G, Weindel K, Mohrs K, Barleon B, Martiny-Baron G, Marme D. Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Cancer Res* 1996;56:2299–303.
106. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10595–9.
107. Chretien AS. Marqueurs prédictifs de réponse aux anticorps monoclonaux anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique : Exemple d'analyse intégrée de marqueurs multiples. Thèse en pharmacie 2011, Université Henri Poincaré - Nancy I.
108. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669–76.
109. Bevacizumab. [www.pharmacodia.com](http://www.pharmacodia.com). Consulté le: 26/01/2018.
110. Bevacizumab. <http://moodle.univ-lille2.fr>. Consulté le: 26/01/2018.
111. Lievre A, Mitry E. Antiangiogéniques et cancer colorectal. *Lett Cancérologue*. 2010;19(9):526–534.

112. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23): 2335-42.
113. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779-86.
114. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S 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(11):1842-7.
115. Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14(9):862-70.
116. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523-9.
117. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
118. Okines A, Puerto OD, Cunningham D et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009;101(7):1033-8.
119. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(9):845-52.

120. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-5.
121. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-8.
122. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in firstline metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-705.
123. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16): 3706-12.
124. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191-8.
125. Feliu J, Safont MJ, Salud A et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102(10):1468-73.
126. Naeim A, Lin L, Dichmann R et al. Phase II study of frontline capecitabine (CAP) and bevacizumab (BEV) in frail and elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2010*: abstr. 340.
127. Bouché O, Castaing M, Etienne P et al. Randomized strategical trial of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (FFCD 2000-05): preliminary results. *J Clin Oncol* 2007;25(18S): abstr. 4069.

128. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-42.
129. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582):143-52.
130. Thésaurus national de cancérologie digestive : [http:// www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus cancerologie\\_/publication5\\_/sommaire-thesaurus.asp](http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus_cancerologie_/publication5_/sommaire-thesaurus.asp)
131. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):672-80.
132. Malka D. Cancers digestifs, ESMO 2014. VEGF Actu 2014 ;37 : 5-8.
133. Stintzing S, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA11.
134. Heinemann V, et al. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1065-75.
135. Lenz HJ, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. 5010.
136. Venook A, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst. LBA10.
137. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-72.
138. Giantonio J, Catalano PJ, Meropol NJ et al. 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(12):1539-44.



139. Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Kim HJ. Bevacizumab plus infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2007;13(46):6231-5.
140. Lievre A, Samalin E, Mitry E et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 2009;9:347.
141. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26(33):5326-34.
142. Launay-Vacher, V., Bouché, O., Rioufol, C., & Rey, J. B. (2012). Blocage continu de l'angiogenèse dans le cancer colorectal métastatique: bénéfices et nouvelles stratégies thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique*, 31(4), 213-223.
143. Bouche O, Steffens C, André T, et al. Efficacy and safety of treatment with bevacizumab + chemotherapy beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with BEV + CT : age subgroup analysis from a randomised phase III intergroup study (ML18147). *Ann Oncol* 2012 ; 23 (Suppl. 9) : abst 559P : ix190.
144. Vieitez de Prado JM, Borg C, Arnold D, et al. Bevacizumab + chemotherapy beyond first progression in patients (pts) with metastatic colorectal cancer previously treated with BEVbased therapy : overall survival subgroup findings from ML18147. *Ann Oncol* 2012 ; 23 (Suppl. 9) : abst 565P : ix193.
145. Österlund P, Alonso-Orduna V, Schlichting C, et al. Bevacizumab + chemotherapy beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with first-line BEV + CT (ML18147) : efficacy and safety analyses by oxaliplatin vs. Irinotecan based CT. *Ann Oncol* 2012 ; 23 (Suppl. 9) ; abst 571P : ix195.

146. Altomare I, Russell KB, Uronis HE et al. Phase II trial of bevacizumab plus everolimus (E) for refractory metastatic colorectal cancer . J Clin Oncol 2010; 28(15S):3535.
147. Tabernero J, Aranda E, Gomez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). J Clin Oncol 2010;28(15S): abstr. 3501.
148. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond Engl. 2000; 356(9237):1255-9.
149. Health UD of, Services H, others. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. Available: <http://Evs.Nci.Nih.Gov/ftp1/CTCAE/CTCAE4.03.2010-06-14/QuickReference8.5x11.Pdf> Accessed. 2013;19.
150. Zaanan A, Taïeb J, Bouché O. Gestion des effets indésirables du bévacizumab. La Lettre de l'hépto-gastroentérologue 2011, 14(3), 102-108.
151. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. Gastroenterol Clin Biol 2009;33:306-22.
152. Bouché O, Scaglia E, Lagarde S. Prerequisites to the administration and prevention of adverse effects of chemotherapy in colorectal cancer. Bull Cancer 2010;97:265-80.
153. Senellart H, Bennouna J 2008. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie: prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires 2008 ; 25(6), 767-772.
154. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006 ; 355 : 2542-50. Erratum in : N Engl J Med.2007 ; 356 : 318.

155. Manegold C, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Reck M ; the BO17704 study group : Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 18S : Abst 7514.
156. 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.
157. Bennouna J, Von Pawel J, Zatloukal, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Moore N, Manegold C : Management of hypertension in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer receiving first-line cisplatin and gemcitabine with bevacizumab or placebo-results from randomised phase III trial BO17704. *Eur J Cancer* 2007 ; 4S : Abst 6509.
158. Kozloff M, Hainsworth J, Badarinarath S, Cohn A, Flynn J, Dong W, Suzuki S, Sarkar S, Sugrue MM, Grothey A : Management of hypertension in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ; Gastrointestinal Cancers Symposium : Abst 364.
159. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
160. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22(14S): abstr. 3528.
161. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005;23(16S): abstr. 3554.

162. Besse B, Lasserre SF, Compton P et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):269-78.
163. Senellart H, Bennouna J. Risque thromboembolique et bevacizumab: données de la littérature et recommandations pour l'utilisation des anticoagulants et antiagrégants. *Revue des Maladies Respiratoires* 2008, 25(8), 1027-1030.
164. Scappaticci F, Skillings J, Holden S, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H : Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1232-9.
165. Leighl N, Bennouna J, Kuo HP, Szima B, Gottfried M, kunitsyn A, Trigo JM, Chang GC, Cosaert J, Reck M : Safety of bevacizumab treatment in non-small cell lung cancer subjects receiving full-dose anticoagulation treated on protocol BO17704. *Eur J Cancer* 2007 ; 5S : 391 Abst 6610.
166. Hapani S, D Chu, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(6):559-68.
167. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):3535.
168. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, Minardi ME, Eusebi LH, Ceroni L et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1174-6.
169. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-72.
170. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, T Cartwright et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91(3):173-80.

171. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E et al. Complication rates following hepatic surgery in patients receiving neoadjuvant bevacizumab (BV) for colorectal cancer (CRC) liver metastases. Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2007: abstr. 234.
172. Kretzschmar A, Cunningham D, Berry S et al. Feasibility of metastasectomy in patients treated with first-line bevacizumab for mCRC: preliminary results from the First BEAT study. Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2007: abstr. 343.
173. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J et al. Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: results from the BRiTE registry. Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2007: abstr. 345.
174. Bouche O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C. Metastatic colorectal cancer. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(N° spec.)2:2S30-2S42.
175. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. Ann Surg Oncol 2009;16:1553-9.
176. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2008;15:2765-72.
177. Berry S, Michael M, Kretzschmar A et al. Lack of effect of starting bevacizumab shortly after venous access device implantation on wound healing/bleeding complications: preliminary results from First BEAT. Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium 2006: abstr. 245.
178. Jouinot A, Coriat R, Huillard O, Goldwasser F. Les biothérapies des cancers colorectaux métastatiques en 2014. La Presse Médicale 2014, 43(10), 1056-1066.

179. Mir O, Coriat R, Gregory T, Ropert S, Billefont B, Goldwasser F. Avascular necrosis of the femoral head: a rare class-effect of anti-VEGF agents. *Invest New Drugs* 2011;29:716-8.
180. Bouché O, Scaglia E, Lagarde S. Prise en charge des effets secondaires des thérapeutiques ciblées (hors dermatologiques). *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 2010, 17(4), 15-23.
181. Lièvre A, Landi B, Mitry E, et al. Les antiangiogéniques en cancérologie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 504-20.
182. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632-8.
183. Verma N, Swain SM. Bevacizumab and heart failure risk in patients with breast cancer: a thorn in the side? *J Clin Oncol* 2011;29:603-6.
184. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-90.
185. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-94.