




Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Risque hémorragique et anti-angiogéniques

Anti-angiogenic therapies and hemorrhagic risk

J. Ayllon^a, G. Pignot^{b,*}

^aService d'Oncologie médicale, Hôpital Européen Georges-Pompidou,
20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^bService d'Urologie, Hôpital Cochin, Université René Descartes,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

MOTS CLÉS

Hémorragie ;
Effets indésirables ;
Traitement
médicamenteux ;
Anti-angiogénique ;
Thérapie ciblée

Résumé

Les traitements anti-angiogéniques induisent une nécrose ischémique du tissu tumoral qui expose à un risque de complications hémorragiques. La fréquence de survenue et l'intensité des symptômes varient selon les molécules et selon les études. Le risque semble maximal avec les inhibiteurs des tyrosines kinases, notamment avec le sunitinib où la fréquence de survenue de complications hémorragiques est de l'ordre de 26 %. Dans la plupart des cas, il s'agit d'évènements de grade 1 ou 2, les complications hémorragiques de grade 3 ou 4 restant rares. Les hémorragies intracérébrales restent peu fréquentes et semblent s'observer essentiellement chez les patients porteurs de métastases cérébrales. Le risque hémorragique semble favorisé par la survenue d'épisodes d'hypertension artérielle et par l'existence d'une thrombopénie concomitante. La gestion du risque hémorragique repose essentiellement sur des mesures préventives. Pour tout acte chirurgical, il est conseillé d'interrompre le traitement au moins 4 semaines avant et 4 semaines après, le risque étant davantage celui d'une mauvaise cicatrisation pariétale.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Angiogenesis;
Hemorrhage;
Adverse effects;
Drug therapy;
Anti-angiogenic
treatment;
Targeted therapy

Summary

Anti-angiogenic therapies induce an ischemic necrosis of tumoral tissue, which exposes to a risk of hemorrhagic complications. The frequency and the intensity of the symptoms may differ according to molecules and according to studies. The risk seems to be maximal with tyrosin kinase inhibitors, particularly with sunitinib, with 26% of hemorrhagic complications. In most cases, events are grade 1 or 2, severe adverse effects (grade 3 or 4) appear rarely. Intra-cerebral bleeding remains rare and seems to be observed essentially in case of cerebral metastases. The hemorrhagic risk seems to be correlated with arterial high blood pressure and concomitant thrombopenia.

The management of hemorrhagic risk is essentially based on precautionary measures. For

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : gg_pignot@yahoo.fr (G. Pignot)



any surgical procedure, it is advised to interrupt the treatment at least 4 weeks before and 4 weeks later, in order to avoid parietal complications.
 © 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les thérapies ciblées anti-angiogéniques ont pour principaux effets secondaires, les plus fréquemment reportés étant l'hypertension artérielle, l'asthénie, la thrombopénie, les perforations intestinales, les événements thrombo-emboliques et les complications hémorragiques.

Le risque hémorragique sous traitement anti-angiogénique est difficile à apprécier et les données de la littérature sur le sujet sont pauvres. Cet article fait la synthèse des connaissances actuelles sur la fréquence et l'intensité des événements hémorragiques en fonction des différentes molécules, sur les facteurs favorisants et les mesures préventives.

Néo-angiogénèse tumorale et traitements anti-angiogéniques

La néo-angiogénèse tumorale est le phénomène par lequel la tumeur va recruter de nouveaux vaisseaux sanguins pour lui permettre un apport en nutriment et en oxygène et assurer sa croissance (Fig. 1). En 1971, Judah Folkman propose une théorie selon laquelle, en l'absence de vaisseaux sanguins, une tumeur ne peut grossir au-delà d'une taille critique d'environ 2 mm³ et ne peut métastaser à d'autres organes [1]. La néo-angiogénèse est donc indispensable à la croissance tumorale et à la diffusion métastatique [2]. Ce processus est régulé par une balance entre des molécules pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF...) et anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine...), régulée par des facteurs génétiques et environnementaux (notion de *switch* angiogénique) [3].

L'un des principaux facteurs de l'angiogénèse est le VEGF [4]. Il intervient dans la prolifération, la survie et la migration des cellules endothéliales. Il joue également un rôle dans la régulation de la pression artérielle en diminuant la réponse aux barorécepteurs et en stimulant la production de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandine I2 responsables d'une vasodilatation. Enfin il interfère avec la cascade de

la coagulation qui permet, en stimulant la production de fibrine et l'activation plaquettaire, la migration et l'adhésion cellulaire favorisant la métastasogénèse [5].

L'architecture des néovaisseaux tumoraux est cependant hautement désorganisée et anarchique, avec des diamètres très inhomogènes entraînant des shunts et des pseudo-anévrismes, et une augmentation de la perméabilité liée à la faible proportion de péricytes [6]. Ces anomalies peuvent conduire à des accidents hémorragiques.

Les traitements anti-angiogéniques agissent en bloquant, à différents niveaux, la voie de l'angiogénèse [7], induisant une nécrose ischémique du tissu tumoral. En détruisant l'architecture vasculaire, ils exposent à un risque de complications hémorragiques.

Fréquence des manifestations hémorragiques sous traitement anti-angiogénique

Les principales complications hémorragiques décrites avec les traitements anti-angiogéniques sont les suivantes : épistaxis, hémorragie gingivale, hémorragie digestive, hémorragie génitale, saignement postopératoire. Les hémorragies intracérébrales restent plus rares (0,2 à 1 %) mais leur pronostic est grevé par un très important risque de décès. Elles semblent s'observer essentiellement chez les patients porteurs de métastases cérébrales, bien que les données de la littérature soient peu nombreuses sur ce sujet [8].

Avec les inhibiteurs des tyrosines kinases, la survenue de complications hémorragiques s'observe chez 26 % des patients traités par sunitinib [9] et 15 % des patients traités par sorafénib [10]. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'événements de grade 1 ou 2, les complications hémorragiques de grade 3 ou 4 restant rares. Dans l'étude d'Escudier et al. évaluant l'efficacité du traitement par IFN α + bévaccizumab *versus* IFN α + placebo, la fréquence des saignements de grade 3/4 est de l'ordre de 3,3 % dans le bras IFN α + bévaccizumab *versus* 0,3 % dans le bras contrôle [11]. Le risque semble similaire pour les inhibiteurs de mTOR. Les données concernant l'éverolimus montrent une fréquence de l'ordre de 12 % d'épistaxis dans le bras everolimus *versus* 0 % dans le bras placebo, sans événement de grade 3 observé [12].

Si le risque hémorragique n'est pas négligeable après institution d'un traitement anti-angiogénique pour cancer du rein métastatique, les manifestations restent généralement de faible intensité et le pronostic vital est rarement mis en jeu.

Risque hémorragique et chirurgie

Chez un patient sous traitement anti-angiogénique, le risque de saignement per-opératoire ne semble pas majoré. Le

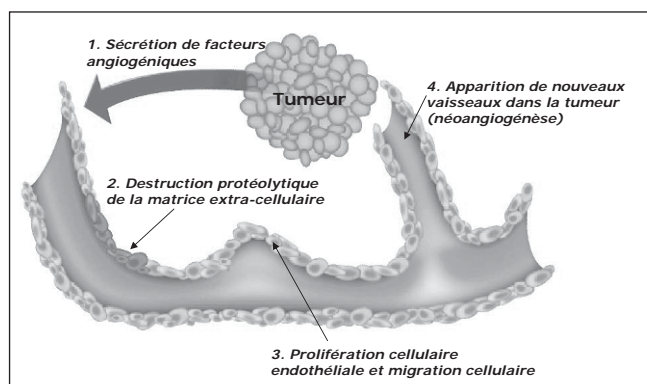


Figure 1. Néo-angiogénèse tumorale.

risque est davantage celui de complications postopératoires, et essentiellement de mauvaise cicatrisation pariétale [13].

En cas de néphrectomie de réduction tumorale, il est donc conseillé d'attendre au minimum 4 semaines avant de débiter le traitement anti-angiogénique et à condition que la cicatrisation pariétale soit pleinement satisfaisante.

Pour tout autre acte chirurgical, il est conseillé d'interrompre le traitement au moins 4 semaines avant et 4 semaines après ; ce délai devra être prolongé pour certaines chirurgies réputées hémorragiques (hépatectomie segmentaire notamment). La réalisation d'un acte chirurgical sous traitement anti-angiogénique pourra toutefois s'envisager dans une situation d'urgence.

Prévention et gestion du risque hémorragique

Le risque hémorragique semble favorisé par la survenue d'épisodes d'hypertension artérielle [10,11]. Il est également accru en cas de thrombopénie liée au traitement.

La gestion du risque hémorragique repose sur certaines mesures préventives [14] :

- éviter l'activité physique trop intense et les traumatismes éventuels ;
- éviter la prise de traitements anticoagulants et AINS ;
- traiter l'hypertension artérielle ;
- traiter une constipation éventuelle ;
- arrêter le traitement anti-angiogénique 4 semaines avant et 4 semaines tout acte chirurgical.

En cas de complication hémorragique avérée, il faut en rechercher l'origine, en évaluer l'importance et le retentissement biologique (numération formule sanguine). Il faudra envisager une diminution voire un arrêt temporaire ou définitif du traitement anti-angiogénique en cas d'événements de grade 3/4.

Conclusion

Si le risque hémorragique n'est pas négligeable après institution d'un traitement anti-angiogénique pour cancer du rein métastatique, il s'agit le plus souvent d'événements de grade 1 ou 2 et le pronostic vital est rarement mis en jeu. Le risque d'hémorragie cérébrale chez les patients présentant des métastases cérébrales n'est pas encore suffisamment évalué.

La survenue de complications hémorragiques est corrélée à l'existence d'une hypertension artérielle. La gestion du risque hémorragique repose essentiellement sur des mesures préventives. Pour tout acte chirurgical, il est conseillé

d'interrompre le traitement anti-angiogénique au moins 4 semaines avant et 4 semaines après.

Conflits d'intérêts

J. Ayllon, G. Pignot : aucun conflit d'intérêts déclaré.

Références

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- [2] Méjean A, Lebret T. Angiogénèse : le modèle du cancer du rein. *Prog Urol* 2008;18:S309-14.
- [3] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
- [4] Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2306-12.
- [5] Elice F, Jacoub J, Rickles FR, Falanga A, Rodeghiero F. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol* 2008;83:862-70.
- [6] Thurston G, Suri C, Smith K, McClain J, Sato TN, Yancopoulos GD, McDonald DM. Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1999;286:2511-4.
- [7] Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2:673-82.
- [8] Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol* 2008;10:624-30.
- [9] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
- [10] Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SBRosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-12.
- [11] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bévazumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
- [12] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- [13] Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bévacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-80.
- [14] Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917-30.