



HAL
open science

Glioblastomes, évènements vasculaires et bevacizumab : expérience monocentrique de l'unité de Neurooncologie du CHU de Nancy

Guillaume Coppa

► **To cite this version:**

Guillaume Coppa. Glioblastomes, évènements vasculaires et bevacizumab : expérience monocentrique de l'unité de Neurooncologie du CHU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733177

HAL Id: hal-01733177

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733177>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Juin 2012 sur un sujet dédié à :

**Glioblastomes, évènements vasculaires et bévacizumab : expérience
monocentrique de l'unité de neurooncologie du CHU de Nancy**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Guillaume Coppa**

Né le 16 février 1986 à Strasbourg

Membres du Jury

Président : Mr LABRUDE, Professeur-Faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Mme HASSANI, Pharmacien Assistant Spécialiste-CHU de Nancy

Mr TAILLANDIER, Neurologue Professeur des Universités Praticien Hospitalier-CHU de Nancy

Mr ZUILY, Cardiologue Assistant Chef de Clinique-CHU de Nancy

Liste des enseignants de la faculté de pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
 Pierre DIXNEUF
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Maurice HOFFMANN
 Michel JACQUE
 Lucien LALLOZ
 Pierre LECTARD
 Vincent LOPPINET
 Marcel MIRJOLET
 François MORTIER
 Maurice PIERFITTE
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Dominique NOTTER
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie**Présentation****ENSEIGNANTS***Section CNU***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWIC+	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN+	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique

Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique

Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV+	87	Immuno-virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT+	86	Physiologie, Physiopathologie humaine
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

+ En attente de nomination

*Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHCIAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A notre Président du Jury,

Monsieur LABRUDE Pierre, Professeur à la Faculté de pharmacie de Nancy

Pour nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A nos Directeurs de Thèse,

Madame HASSANI Kahina, Pharmacien hospitalier au CHU de Nancy

Monsieur TAILLANDIER Luc, Neurologue au CHU de Nancy

Pour leur aide, leurs conseils et leur disponibilité.

A notre Juge,

Monsieur ZUILY Stéphane, Cardiologue au CHU de Nancy,

Pour nous avoir fait l'honneur d'être présent au sein du jury et pour son intérêt porté à ce travail.

A ma famille, à Stéphanie et à mes amis

Pour leur soutien, leur présence et leurs encouragements tout au long de mes études.

Sommaire

Sommaire	9
Liste des abréviations	13
Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
Liste des annexes.....	17
Introduction	18
1 ^{ère} partie : Les gliomes malins	20
1. Classification.....	21
2. Diagnostic	22
2.1. La clinique	22
2.2. L'imagerie	23
2.3. La biopsie stéréotaxique ou exérèse	24
3. Traitement	24
3.1. Prise en charge initiale des patients de moins de 70 ans	25
3.2. Prise en charge des récives et des patients de plus de 70 ans.....	26
3.3. Traitement symptomatique.....	27
2 ^{ème} partie : Hémostase, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accidents vasculaires cérébraux	29
1. Rappel sur l'hémostase	30
1.1. Hémostase primaire	30
1.2. Hémostase secondaire : la coagulation.....	31
2. Thrombose veineuse profonde	34
2.1. Etiologie	34
2.2. Physiopathologie	35

2.3.	Clinique	36
2.4.	Diagnostic.....	36
2.5.	Evolution et complications	37
2.6.	Traitement.....	37
2.7.	Biomarqueurs prédictifs des thromboses.....	41
3.	Embolie pulmonaire	43
3.1.	Etiologie	43
3.2.	Physiopathologie	44
3.3.	Diagnostic.....	45
3.4.	Evolution, complications.....	47
3.5.	Les traitements.....	47
4.	Les accidents vasculaires cérébraux.....	48
4.1.	Définition.....	48
4.2.	Etiologie	49
4.3.	Signes cliniques de l'AVC	49
4.4.	Examens complémentaires	50
4.5.	Biomarqueurs prédictifs des évènements vasculaires artériels.	51
4.6.	Traitements et prise en charge	51
3 ^{ème}	partie : Gliomes malins, bévacizumab et évènements vasculaires.	54
1.	Gliomes et thromboses.....	55
1.1.	Incidence et facteurs de risque	55
1.2.	Mécanisme d'action de l'état pro thrombotique induit par la tumeur	56
1.3.	Prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses en cancérologie	56
1.4.	Thromboprophylaxie en cancérologie.....	59
2.	Cancer et complications cérébrales vasculaires	61
2.1.	Hémorragies cérébrales	61
2.2.	AVC ischémiques.....	61
2.3.	Bilan	63
3.	Bévacizumab et évènements vasculaires	64
3.1.	Bévacizumab et angiogénèse.....	64

3.2.	Revue de la littérature.....	66
3.3.	Analyse.....	72
4 ^{ème}	partie : Bévacizumab et évènements vasculaires, état des lieux au sein de l'unité de neurooncologie au CHU de Nancy.....	75
1.	Objectif.....	76
2.	Matériel et méthode.....	76
2.1.	Matériel.....	76
2.2.	Méthode et patients.....	76
3.	Résultats.....	77
3.1.	Description de la population.....	77
3.2.	Stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab.....	78
3.3.	Les évènements vasculaires.....	79
3.4.	Analyse des traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab.....	81
3.5.	Prise en charge des évènements vasculaires.....	83
3.6.	Délai moyen de survenue des évènements vasculaires après l'introduction de bévacizumab.....	84
3.7.	Circonstances de découverte des complications vasculaires.....	85
3.8.	Evolution clinique des patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab et ayant développé des complications vasculaires.....	85
3.9.	Taux de mortalité des patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab.....	87
3.10.	Survie globale des patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab.....	88
3.11.	Alitement et développement d'un évènement thromboembolique veineux.....	88
4.	Discussion.....	88
4.1.	Evènements thromboemboliques veineux.....	89
4.2.	Evènements thromboemboliques artériels.....	92
4.3.	Evènements hémorragiques de grade 3.....	94
4.4.	Hémorragies intracérébrales.....	96

4.5. Conclusion.....	97
4.6. Les nouveaux anticoagulants : une nouvelle option prophylactique.....	98
5. Conclusion.....	99
Annexes.....	101
Bibliographie.....	106

Liste des abréviations

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti vitamine K

BNP : Brain natriuretic peptide

CEMV : Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC : Organisation Européenne de la Recherche et du Traitement du Cancer

EP : Embolie pulmonaire

EUSI : European Stroke Initiative

FT : Facteur tissulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

INR : International normalized ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MGMT : Méthylguanine-ADN méthyltransférase

NCIC : Institut National du Cancer du Canada

NCI : Institut National du Cancer

NFS : Numération de la formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PK : Prékallicréine

PL : Phospholipide

RT : Radiothérapie

TCA : Temps de céphaline activée

TMZ : Témzolomide

TPSNC : Tumeur primitive du système nerveux central

TVP : Thrombose veineuse profonde

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Liste des tableaux

Tableau I : Classification OMS des gliomes.

Tableau II : Liens entre le bévacizumab et la survenue d'évènements vasculaires dans la littérature.

Tableau III : Incidence des évènements vasculaires chez les patients traités par bévacizumab, comparatif cohorte CHU de Nancy / données de la littérature.

Liste des figures

Figure 1 : Traitement combiné des glioblastomes selon EORTC-NCIC.

Figure 2 : Cascade de la coagulation.

Figure 3 : Répartition homme/femme chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Figure 4 : Place du bévacizumab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de glioblastome.

Figure 5 : Les complications vasculaires chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Figure 6 : Les évènements vasculaires survenus chez les patients atteints de glioblastome, et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Figure 7 : Analyse des traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et développé des évènements vasculaires.

Figure 8 : Les différents traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et n'ayant pas développé de complications vasculaires.

Figure 9 : Prise en charge des complications veineuses chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Figure 10 : Evolution clinique des patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et développé des complications thromboemboliques veineuses.

Figure 11 : Mortalité chez les patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab en fonction de la survenue ou non d'une complication vasculaire.

Figure 12 : Mortalité chez les patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab en fonction des différentes complications développées.

Liste des annexes

Annexe 1 : Grille de recueil utilisée lors de l'étude des patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Annexe 2 : Prophylaxie chez les patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab, ayant développé des complications vasculaires.

Annexe 3 : Prophylaxie chez les patients atteints de glioblastome, traités par bévacizumab et n'ayant pas développé de complications vasculaires.

Annexe 4 : Prise en charge des complications veineuses survenues chez les patients atteints de glioblastome traités par bévacizumab.

Introduction

Les glioblastomes, tumeurs primitives du système nerveux central, sont associés à une mortalité importante, la survie moyenne est de 12 à 15 mois, et le taux de survie à deux ans est de 26% {99}. Dans un premier temps, la prise en charge consiste en une exérèse chirurgicale si celle-ci est possible. Après la chirurgie initiale, seule la prise en charge des GBM des patients de moins de 70 ans est actuellement bien codifiée. La stratégie thérapeutique appliquée après la chirurgie repose sur l'association de radiothérapie et de témozolomide. En cas de récurrence ou chez les patients de plus de 70 ans, une nouvelle intervention chirurgicale peut être réalisée, ou de nouvelles lignes de chimiothérapie peuvent être introduites. Ces nouvelles lignes sont de plus en plus fréquemment constituées de bévacizumab associé ou non à d'autres molécules cytotoxiques. L'association à l'irinotécan est utilisée hors AMM et semble avoir un intérêt dans la prise en charge des glioblastomes, avec des résultats prometteurs et une toxicité moindre {8} {98}.

Le bévacizumab, agent anti-angiogénique, semble être associé à la fois à une augmentation du risque hémorragique et de celui de thrombose {43}. Les glioblastomes sont également associés à une augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques veineux {43} et d'hémorragies cérébrales {80}. Dans ce contexte il est difficile d'imputer la survenue d'événements vasculaires à la pathologie ou au traitement. D'autre part, il se pose le problème de la prise en charge des événements thromboemboliques par anticoagulants puisqu'il y a augmentation du risque hémorragique avec le bévacizumab. L'objectif de notre travail est de faire un état des lieux sur la survenue d'événements vasculaires chez les patients atteints de glioblastomes et traités par bévacizumab dans la littérature, et dans l'unité de neuro-oncologie de l'hôpital central du CHU de Nancy. Les événements vasculaires considérés seront les événements thromboemboliques veineux (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires), les événements thromboemboliques artériels, les hémorragies cérébrales, et systémiques de grade 3.

Ce travail se divise en quatre parties. Dans un premier temps nous nous intéresserons aux glioblastomes, leur classification, leur diagnostic et leur prise en charge. Dans la deuxième partie nous ferons un rappel sur les complications thromboemboliques veineuses et les AVC ischémiques. La troisième partie est une revue de la littérature. Elle portera dans un premier temps, sur les liens qui existent entre ces événements vasculaires et le cancer, et plus précisément les gliomes, puis sur les liens entre le bévacizumab et ces mêmes événements. La quatrième et dernière partie correspond à notre étude au sein de l'unité de neuro-oncologie de

l'hôpital central du CHU de Nancy portant sur les évènements vasculaires survenus lors de l'administration de bévacizumab.

1^{ère} partie : Les gliomes malins

Selon l’OMS, les tumeurs cérébrales peuvent être classées en :

- Tumeur du tissu neuro-épithélial : gliomes et autres
- Tumeur méningée primitive
- Lymphome primitif du système nerveux central (SNC)
- Tumeur de la région sellaire
- Métastases intracrâniennes

Dans ce qui suit nous nous intéresserons uniquement aux tumeurs primitives du système nerveux central TPSNC et plus particulièrement aux gliomes malins soit les glioblastomes.

Les gliomes (et plus précisément les glioblastomes) représentent la catégorie la plus fréquente de tumeur cérébrale primitive {23}. On compte 3000 nouveaux cas de gliomes par an en France {72}. L’incidence annuelle est de cinq à sept pour 100 000 {89}. Dans près de 95% des cas, la cause des TPSNC reste inconnue.

Les glioblastomes présentent un pic d’incidence lors de la cinquième décennie {40}.

Malgré les avancées récentes en thérapeutique et dans la prise en charge des gliomes, la survie moyenne est de 12 à 15 mois pour les glioblastomes, et le taux de survie à deux ans est de 26% {99}.

1. Classification

Les gliomes représentent un ensemble complexe et hétérogène de tumeurs cérébrales primitives. Il existe deux classifications des gliomes : celle de l’OMS et la classification de Sainte-Anne.

- La classification de l’organisation mondiale de la santé (OMS, 2000 mise à jour en 2007)

Il s’agit d’une classification neuropathologique basée sur les caractéristiques du tissu tumoral {92}. Sauf exception, un prélèvement tissulaire est indispensable au diagnostic de certitude.

Tableau I : Classification OMS des gliomes

Type de gliome	Grade
ASTROCYTOMES	
Pilocytique	I
Diffus	II
Anaplasique	III
<u>Glioblastome</u>	IV
OLIGODENDROGLIOMES	
Oligodendrogliome	II
Oligodendrogliome anaplasique	III

- La classification de Ste-Anne

Elle résulte de la pratique de biopsies stéréotaxiques étagées avec corrélation systématique entre l’histologie et l’imagerie. Elle permet de définir la structure spatiale des gliomes et leur mode de croissance. La distinction entre cellules tumorales et parenchyme résiduel infiltré a permis de redéfinir le groupe des oligodendrogliomes.

Cette classification distingue, parmi les gliomes infiltrants, les oligodendrogliomes (qui sont les astrocytomes de grade 2 et 3 selon l’OMS), les oligo-astrocytomes (chacun de grade A ou B selon la présence ou non d’une hyperplasie endothéliale) et les glioblastomes.

2. Diagnostic

2.1. La clinique

Le tableau clinique des glioblastomes est constitué d’une combinaison variable de trois types de symptômes :

- L’hypertension intracrânienne : céphalées, nausées, vomissements, œdèmes papillaires

- La comitialité : révélatrice chez 1/3 des patients, partielle ou généralisée, et qui touche 50% des patients lors de l'évolution
- Un déficit neuronal focal : résultant de la compression et de l'infiltration tumorale, fonction de la localisation et évoluant en tache d'huile.

2.2. L'imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence, il est systématique en bilan pré-thérapeutique, en post opératoire pour différencier un résidu tumoral d'une prise de contraste cicatricielle, et lors de période de surveillance.

L'IRM morphologique (ou conventionnelle) analyse différentes séquences (T1, T2 et FLAIR) sans et après injection de gadolinum, permettant de décrire les anomalies radiologiques suivantes :

- La (les) localisation(s) des lésions et sa (ses) dimension(s),
- La prise ou non de contraste et/ou
- La présence d'un œdème et/ou
- Un effet de masse avec déplacement des structures médianes et/ou
- Un éventuel engagement (sous falciforme, occipital) et/ou
- Une hémorragie intra-tumorale.

Cependant les images produites sont purement morphologiques et sans réelle spécificité. Ces explorations peuvent alors être complétées par l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle. Les IRM dynamiques ou métaboliques étudiant la diffusion, la perfusion et la spectroscopie 1H permettent de coupler morphologie et métabolisme d'une lésion.

Le scanner avec injection n'est qu'un examen de « débrouillage ». Un scanner thoraco-abdominopelvien et/ou un morpho-TEP est nécessaire si le diagnostic de métastases ou de lymphome cérébral est suspecté.

2.3. La biopsie stéréotaxique ou exérèse

Un prélèvement tissulaire et une analyse anatomopathologique sont indispensables pour confirmer un diagnostic. La biopsie stéréotaxique, lorsqu'elle est réalisable, permet de prélever précisément un échantillon de la lésion intracérébrale pour en faire l'analyse histopathologique. Le neuro-chirurgien prend soin de prélever un ou plusieurs échantillons représentatifs de la lésion, particulièrement au niveau de la prise de contraste. Le prélèvement doit permettre le diagnostic histopathologique (type et grade) et si possible la réalisation d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire.

3. Traitement

- Chirurgie

Le neurochirurgien réalise une exérèse partielle ou complète si celle-ci est possible. Dans le cas contraire le geste chirurgical permet de réaliser une biopsie voire une décompression si besoin.

- Radiothérapie

La radiothérapie associée à une chirurgie allonge la survie, qui est de sept à douze mois en association avec une chirurgie. {99} {46}.

L'irradiation se fait sur le lit tumoral avec une marge de deux à trois centimètres. Le protocole classique consiste en une irradiation de 60 grays répartie en 30 séances sur six semaines. Il existe un protocole accéléré pour les personnes âgées, dont l'intensité est de 40 grays en 15 séances sur trois semaines. Les effets indésirables de cette stratégie sont la fatigue, l'alopecie et l'apparition d'œdèmes. {46}.

- Chimiothérapie

Les principales molécules utilisées sont les agents alkylants. Ces traitements passent la barrière hémato-encéphalique, en combinaison à la radiothérapie elles améliorent la survie à deux ans. L'administration est, soit locale lors de la chirurgie, soit systémique. Le mécanisme de résistance des tumeurs aux agents alkylants se fait notamment par la

méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) qui est une enzyme de réparation de l'ADN qui agit après la dégradation induite par les agents alkylants. Les tumeurs n'exprimant pas cette enzyme, par méthylation du promoteur MGMT sont plus chimiosensibles aux agents alkylants.

Les facteurs de bon pronostic sont :

- un âge inférieur à 50 ans
- une exérèse large
- un statut MGMT méthylé
- un bon indice de performance Karnofsky Performance Status (KPS) initial.

3.1. Prise en charge initiale des patients de moins de 70 ans

Lorsque cela est possible, la prise en charge est, dans un premier temps, chirurgicale. Après la chirurgie initiale, seule la prise en charge des GBM des patients de moins de 70 ans est actuellement bien codifiée. La stratégie thérapeutique appliquée après la chirurgie repose dans un premier temps sur l'association de radiothérapie et de témozolomide (TMZ, en situations concomitante et adjuvante). Trois à quatre semaines après l'intervention (recommandations internationales rarement respectées en France), le patient débute la radiothérapie (RT) à raison de 1,8 à 2 Gy par jour associée au TMZ à la posologie de 75 mg/m²/j et ce, pendant six semaines. Le TMZ est alors pris environ une heure avant les séances de RT ainsi que les matins des jours sans RT.

Après la radio-chimiothérapie concomitante, le TMZ est administré en adjuvant à la posologie de 150 à 200 mg/m²/j cinq jours par mois. En règle générale, le patient effectue six cycles de cette chimiothérapie adjuvante. Le premier cycle est débuté quatre semaines après la fin de la radio-chimiothérapie concomitante.

Le témozolomide est un agent alkylant proche de la dacarbazine. Le bénéfice de cette association a été démontré lors d'une étude réalisée par l'Organisation Européenne de Recherche et Traitement du Cancer (EORTC) et l'Institut National du Cancer au Canada (NCIC), en mettant en évidence une réduction du risque de décès de 37 % {89}. Le traitement par TMZ et radiothérapie est devenu le standard pour tout patient atteint d'un glioblastome.

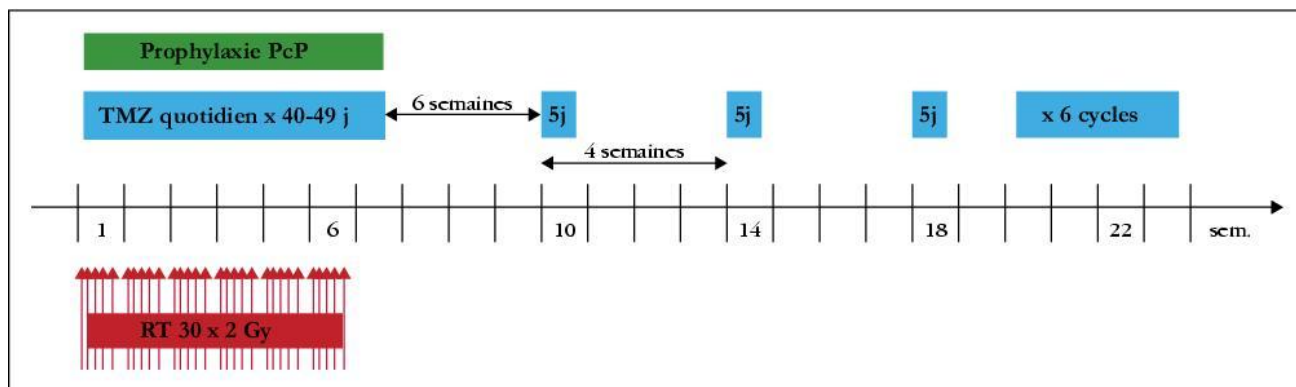


Figure 1 : Traitement combiné des glioblastomes selon EORTC-NCIC {89}

3.2. Prise en charge des récidives et des patients de plus de 70 ans

Il n'existe aucun standard de prise en charge et les options envisageables sont limitées et elles aboutissent à des résultats modestes. Il peut s'agir :

- d'une ré intervention éventuellement associée à l'implantation de Gliadel® (implants de carmustine) si l'exérèse est complète ou quasiment complète,
- d'une nouvelle irradiation
- d'une chimiothérapie de deuxième ligne pouvant reposer sur une nitrosourée en monothérapie (carmustine, fotémustine) ou en association comme dans le protocole PCV (Procarbazine-Carmustine-Vincristine) voire sur un dérivé du platine éventuellement associé à de l'étoposide. {66}

Le taux de réponse objective après une chimiothérapie conventionnelle (à base de nitrosourées par exemple) reste de l'ordre de cinq à dix pour cent avec un intervalle libre de progression à six mois de 15 à 20% dans les GBM {101}.

Dans le cas de TMZ, il n'existe que peu de données en situation de récurrence, cette molécule étant utilisée majoritairement en première ligne. Cependant, si l'intervalle libre de progression est de plusieurs mois, le TMZ peut être envisagé selon plusieurs schémas semi-continus à des posologies réduites {89}. Témzolomide : 100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Ce schéma prolongé permet d'atténuer les résistances par amplification de l'enzyme MGMT de réparation de l'ADN. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.

Témzolomide = 150mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28.

Il est donc de plus en plus fréquent de se tourner vers de nouvelles stratégies thérapeutiques comme l'association bévacicumab / irinotécan.

D'autre part la radiothérapie n'est que très peu réutilisée car il existe un risque de radionécrose en cas de deuxième irradiation.

3.3. Traitement symptomatique

A côté de la prise en charge oncologique, les complications liées à la présence de la tumeur elle-même doivent être traitées.

- Comitialité

Un tiers des patients atteints de tumeurs supratentorielles présentent des crises d'épilepsie. Ces crises sont le plus souvent initialement partielles mais une généralisation est possible. Elles touchent 50% des patients lors de l'évolution de la pathologie. Un déficit post-critique focal et parfois prolongé est fréquent. L'utilisation d'antiépileptiques est recommandée après la première crise comitiale. Les antiépileptiques semblent plus efficaces pour éviter les généralisations que pour supprimer les crises focales {38}.

- Hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne est l'ensemble des signes et symptômes traduisant l'augmentation de la pression à l'intérieur de la boîte crânienne. Dans les glioblastomes, la cause de cette hypertension est une augmentation de la masse cérébrale (œdème, processus expansif intracérébral). Ce syndrome se traduit par des céphalées et des vomissements.

Les œdèmes perilésionnels sont traités par corticoïdes. Ces traitements agissent en réduisant la perméabilité vasculaire qu'ils diminuent par leur action anti inflammatoire. On utilise par conséquent parmi les trois types de corticoïdes, les glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes les plus utilisés en France sont, per os, la prednisolone, la prednisone et par voie injectable, la méthylprednisolone. En général, per os 1 à 1,5 mg /kg et par jour pour la prednisolone et la prednisone. Dans les cas plus sévères par voie intraveineuse, la méthylprednisolone peut être utilisée à des doses de 3 à 5 mg/Kg soit 120 à 360 mg par jour. La réponse clinique se produit dès la sixième heure. Elle est fonction du type histologique de la tumeur, qui est lié à la densité de récepteurs aux glucocorticoïdes sur les cellules tumorales, et de la taille de l'œdème

lui même fonction de la vitesse de croissance et du degré de malignité. Les métastases donnent souvent des réponses rapides et spectaculaires.

Le mannitol est à éviter sauf dans les situations temporaires d'urgence. Il agit en diminuant le contenu cérébral en eau par l'augmentation de l'osmolarité et en réduisant la viscosité plasmatique ce qui entraîne une vasoconstriction cérébrale compensatoire si les mécanismes d'autorégulation sont encore préservés. Le mannitol diminuerait aussi la sécrétion et le volume du LCR. Le mannitol est généralement prescrit à la dose de 0,5 à 2 g/kg par voie intraveineuse pendant 15 minutes suivi par des bolus de 25 grammes dès que la pression intracrânienne remonte. Il faut tenir compte des effets secondaires possibles (insuffisance rénale, déshydratation, effet rebond...)

Le furosémide associé aux corticoïdes classiques améliorerait l'action anti œdémateuse. Il augmenterait et prolongerait l'effet du mannitol. {66}

- Les troubles veineux périphériques

La thromboprophylaxie par des anticoagulants n'est pas systématique malgré le risque important d'accidents thromboemboliques. Cependant chez les patients à risque un traitement est mis en route. Lorsque ces événements se produisent des anticoagulants efficaces sont utilisés. Nous développerons cette prise en charge dans la troisième partie de cette thèse.

**2^{ème} partie : Hémostase, thrombose veineuse
profonde, embolie pulmonaire et accidents
vasculaires cérébraux**

Cette partie a pour but de faire un rappel des étiologies, mécanismes, diagnostics et traitements des différentes complications rencontrées suite à l'administration de bévacizumab. Dans ce chapitre nous nous placerons en dehors du contexte du cancer. Nous avons fait le choix de ne pas développer de chapitre sur les hémorragies (cérébrales et systémiques).

1. Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est un phénomène physiologique permettant de limiter les pertes sanguines au niveau d'une lésion vasculaire. Cette lésion provoque la formation d'un thrombus (hémostase primaire) puis dans un second temps un réseau de fibrine consolide celui-ci (coagulation plasmatique). Les facteurs plasmatiques de la coagulation circulent sous forme de précurseurs inactifs, les zymogènes. Ces zymogènes sont activés au niveau de la brèche vasculaire par une cascade de réactions protéolytiques. Il existe un équilibre entre l'auto amplification de ce phénomène et son inhibition. Toute perturbation de cet équilibre entraîne un risque hémorragique ou thrombotique. {103}

1.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est immédiatement déclenchée lorsqu'il y a une brèche vasculaire. Elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux. L'hémostase primaire met en jeu des acteurs plasmatiques (le facteur Von Willebrand et le fibrinogène) et cellulaires (plaquettes et cellules endothéliales).

Lors de la création d'une brèche vasculaire on observe une vasoconstriction locale. La réduction du flux sanguin et la concentration élevée de cellules qui en découlent vont favoriser les interactions moléculaires. Les plaquettes vont ensuite adhérer aux cellules endothéliales grâce à la protéine plaquettaire Gp1b, qui se colle au sous endothélium, et au facteur Von Willebrand qui sert quant à lui de ciment. Les plaquettes forment une première couche, s'activent et recrutent d'autres plaquettes. Les plaquettes activées ont des glycoprotéines (Gp2b et Gp3a) qui subissent une modification conformationnelle leur permettant de fixer le fibrinogène en présence d'ions calcium. Le fibrinogène crée des ponts entre les plaquettes pour former un premier thrombus fragile. La libération des enzymes du contenu granulaire permet de consolider le caillot, pour former le clou plaquettaire. {82}

1.2. Hémostase secondaire : la coagulation

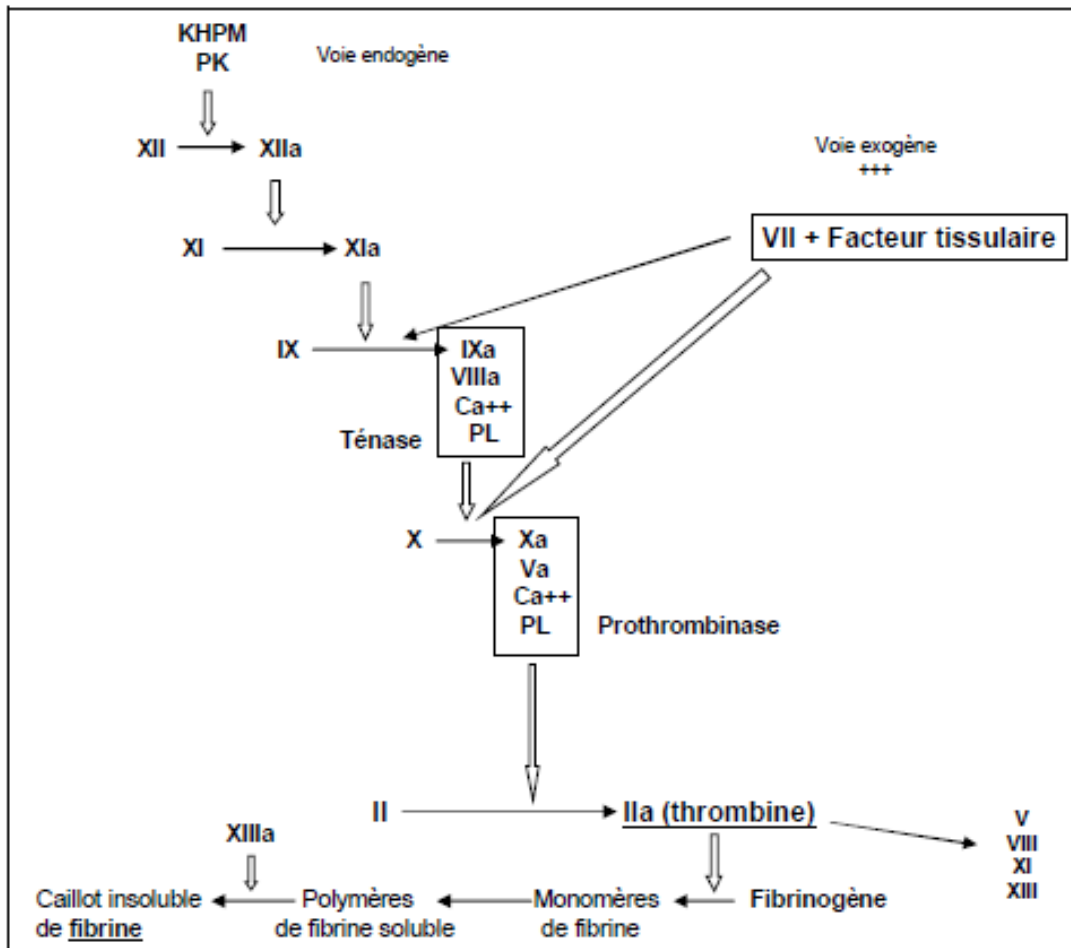


Figure 2 : Cascade de la coagulation.

La rupture de la continuité endothéliale entraînant l'exposition du facteur tissulaire semble être l'élément principal responsable de l'initiation de la coagulation. Deux voies sont alors possibles : la voie exogène et la voie endogène. {103}

1.2.1. La voie exogène

L'initiation de la coagulation se fait par le facteur tissulaire (FT). Cette glycoprotéine transmembranaire est synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux. Elle est séparée du sang par l'endothélium mais entre en contact avec ce dernier en cas de lésion du vaisseau.

Lors d'une lésion vasculaire le FT fixe et active le facteur VII en sérine protéase (VIIa), en présence d'ion calcium. Le complexe formé est capable d'auto activation. Il active également les facteurs IX et X fixés sur les surfaces membranaires en Xa et IXa. C'est la voie principale de la coagulation. {103}

1.2.2. La voie endogène : la phase contact

L'activation de ce système se fait par fixation aux surfaces électronégatives du sous-endothélium du FXII et du Kininogène de Haut Poids Moléculaire (le cofacteur), ce dernier permettant également la fixation du FXI et de la PréKallikréine (PK).

Cette fixation entraîne une auto-activation progressive et lente du FXII en FXIIa. Le FXIIa transforme la PréKallikréine en Kallikréine responsable de l'activation du FXII en FXIIa. Ceci constitue la boucle d'amplification de l'activation du FXII.

Le FXIIa transforme le FXI en FXIa par protéolyse. Ce dernier peut également être activé par la thrombine en cas de déficit en FXII.

Le FXIa active le FIX en présence d'ions calcium en FIXa.

Cette voie n'a qu'un rôle mineur puisque les déficits en FXII, PK, et KHPM ne s'accompagnent pas de manifestations hémorragiques, contrairement aux déficits constitutionnels en FXI (importance de l'activation rétroactive du FXI par la thrombine. {103}

1.2.3. Etapes suivantes communes aux deux phases

Formation du complexe ténase

Le FIXa et le FVIIIa (son cofacteur) forment un complexe équimoléculaire en présence d'ions calcium et de phospholipides (PL) chargés négativement et présents à la surface des plaquettes activées. Ce complexe est appelé ténase. Il active le FX en Xa. L'activation du

facteur VIII est nécessaire à l'activité du complexe. Elle est catalysée par le F Xa ou la thrombine, une fois les premières traces formées et constitue l'activation rétroactive.

Formation du complexe Prothrombinase

Le FXa et le FVa (son cofacteur), forment un complexe équimoléculaire en présence d'ions calcium et des PL anioniques. Ce complexe est appelé prothrombinase. Il permet d'activer la prothrombine en thrombine. L'activation par protéolyse du F V est nécessaire pour qu'il puisse interagir avec la prothrombine et le F Xa. Cette activation est initialement catalysée par le F Xa, mais la thrombine formée est elle aussi capable de l'activer, entraînant une auto-amplification de sa propre production.

Les rôles de la thrombine

La thrombine amplifie immédiatement sa formation. Elle stimule les plaquettes ce qui entraîne un accroissement du thrombus plaquettaire avec une exposition plus grande de PL membranaires, c'est à dire de surface catalytique. Elle active également les cofacteurs VIII, V, F XI et le F XIII.

L'autre rôle de la thrombine est la formation du caillot de fibrine. Lorsque sa concentration atteint un certain seuil, la thrombine convertit le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine crée un réseau autour de l'agrégat de plaquettes pour former le caillot. Le fibrinogène est constitué de 3 paires de chaînes $A\alpha$, $B\beta$, γ . La thrombine clive l'extrémité N-terminale des chaînes $A\alpha$ et $B\beta$, transformant le fibrinogène en un monomère de fibrine. Les séquences N-terminales des chaînes α et β des monomères de fibrine s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes γ et β d'un monomère voisin : un polymère instable de fibrine se forme. Ce polymère est ensuite stabilisé par le F XIIIa qui crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine. L'activation du facteur XIII s'effectue par l'intermédiaire de la thrombine. Cette activation est régulée par la présence de calcium et de fibrine qui sert de cofacteur. {103}

2. Thrombose veineuse profonde

La thrombose veineuse profonde correspond à l'activation localisée, dans le système veineux profond, de la coagulation avec formation d'un thrombus. Deux complications sont possibles: l'embolie pulmonaire et le syndrome post phlébitique. {55}

2.1. Etiologie

Les facteurs prédisposant à l'apparition de thromboses veineuses profondes, sont l'âge, l'obésité, l'insuffisance veineuse chronique, l'alitement prolongé, l'immobilisation et la sédentarité.

Les thromboses veineuses profondes peuvent aussi avoir des étiologies obstétricales. Elles sont rares chez la femme enceinte sans anomalies des facteurs de la coagulation, mais plus fréquentes dans le post-partum immédiat.

Certains actes chirurgicaux nécessitent un traitement anticoagulant préventif car ils sont à haut risque de thrombose. Il s'agit d'interventions pelviennes, orthopédiques et carcinologiques.

On retrouve aussi diverses étiologies médicales comme les infections (septicémies, tuberculose), les hémopathies (leucémies, polyglobulie), les cardiopathies (insuffisance cardiaque droite ou globale, valvulopathies mitrales), certains cancers (pancréas, bronches estomac, prostate), la cirrhose et des maladies métaboliques comme le diabète et l'hyperuricémie.

La contraception, et le cathétérisme veineux peuvent augmenter le risque de thromboses veineuses profondes.

D'autre part des anomalies biologiques de l'hémostase favorisent le risque de développer des thromboses veineuses profondes:

- Déficit en antithrombine III
- Déficit en protéine C
- Résistance à la protéine C activée
- Déficits en protéine S
- Déficit en cofacteur II de l'héparine

Cependant, la plupart des thromboses veineuses profondes surviennent sans facteur déclenchant et sans anomalie décelable des protéines de la coagulation. {55}

2.2. Physiopathologie

Selon la triade décrite par Virchow en 1856, trois facteurs concourent à la formation d'un thrombus :

- la stase : favorisée par une insuffisance cardiaque, une immobilisation, une compression extrinsèque, une obstruction par un thrombus ou la dilatation des veines
- l'altération de la paroi vasculaire : comme lors d'une chirurgie de la hanche, de la présence traumatique ou prolongée d'un cathéter, ou encore d'une pathologie inflammatoire de type lupus
- le contenu sanguin : l'activation plaquettaire et celle de la coagulation se font suite à l'apparition des premières traces de thrombine. Des tourbillons au niveau des valvules veineuses conduisent au dépôt de plaquettes et à l'activation locale de la coagulation. Ces tourbillons sont causés par la stase veineuse. Dans le même temps, le système fibrinolytique est mis en jeu, par la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène d'origine endothéliale. La prévalence du système de la coagulation, ou du système fibrinolytique conduit à la diminution du thrombus, à la stabilisation de celui-ci ou à sa propagation. La propagation du thrombus se fait ensuite de proche en proche. Le corps du caillot est constitué d'une alternance de thrombus blancs riches en plaquettes dus aux turbulences, et rouges riches en fibrine dus à la stase. La queue est exclusivement rouge. Elle constitue le thrombus "d'extension", consécutif à la coagulation en bloc du sang immobilisé dans le vaisseau. Cette queue peut se développer en amont ou en aval du thrombus initial.

Le thrombus peut disparaître totalement par mise en jeu efficace du système fibrinolytique physiologique. L'embolie pulmonaire provoquée par migration embolique est une évolution possible qui fait la gravité de la maladie. {55}

2.3. Clinique

Les signes fonctionnels sont constitués habituellement d'une douleur spontanée au mollet ou à la cuisse provoquée par l'appui ou la palpation. Parfois, il ne s'agit que d'une simple gêne, voire de paresthésie ou d'engourdissement. La date d'apparition des symptômes, leur évolution dans le temps et leur topographie sont des éléments à faire préciser par le patient. Une recherche des signes évocateurs d'une embolie pulmonaire est réalisée systématiquement. Une hémoptysie, une douleur thoracique, une dyspnée récente, une syncope, un malaise général, une angoisse, une fébricule ou encore une accélération du pouls sont les signes cliniques de l'embolie pulmonaire. {55}

2.4. Diagnostic

Différents examens peuvent être réalisés : un examen biologique standard, le dosage des D-dimères qui permet d'écarter le diagnostic de thrombose. Pour les anomalies congénitales de l'hémostase des dosages spécifiques sont effectués. Cependant la phlébographie reste l'examen diagnostique de référence des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Elle consiste en une injection de produit de contraste iodé après ponction veineuse bilatérale des veines du dos du pied. Des garrots veineux permettent au produit de contraste d'aller dans le système veineux profond. Différents clichés sont pris après levée des membres et libération des garrots afin de visualiser les veines iliaques et dans la plupart des cas la veine cave inférieure. On utilise aussi l'échographie couplée au Doppler pulsé et couleur. Cet examen permet d'obtenir une image du vaisseau et du thrombus. Il permet également l'analyse de la structure du segment exploré et renseigne sa vélocitométrie et sa dépressibilité. {55}

2.5. Evolution et complications

L'évolution est appréciée par le pouls, la température, la mesure de la circonférence des membres, les signes d'embolie pulmonaire. Elle est souvent favorable si le traitement anticoagulant est efficace permettant le lever entre le cinquième et septième jour.

Si le traitement anticoagulant est trop bref il peut survenir une récurrence. Ces récurrences sont plus fréquentes lorsqu'il existe une cause favorisante (cancer, hémopathie) ou une anomalie constitutionnelle de l'hémostase.

Une extension de la thrombose est possible même sous traitement bien conduit. On observe alors une intensification des signes fonctionnels. Il faut alors répéter les examens cliniques pour monitorer l'évolution. Elle pourrait être le reflet d'une insuffisance du système physiologique de fibrinolyse si le traitement a été bien conduit.

L'embolie pulmonaire constitue le pronostic vital de la maladie, de ce fait elle doit être systématiquement suspectée et recherchée.

Une autre complication est la maladie post-phlébitique, qui survient à distance de l'épisode phlébitique initial. Elle se manifeste par l'apparition d'œdèmes réfractaires, avec dermite ocre, ulcères, lésions eczématiformes et varices. Les mécanismes en cause sont une obstruction, (l'œdème étant alors important avec circulation collatérale importante), un reflux avec suppléance et développement des réseaux saphènes, ou encore à un reflux avec reperméation et destruction du système valvulaire conduisant à une importante stase. {55}

2.6. Traitement

2.6.1. Prophylaxie

La prophylaxie est envisagée dans le cas de patients atteints d'affections médicales aiguës, notamment chez les patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de trois jours en raison :

- D'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë

- D'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV (un âge supérieur à 75 ans, un cancer, des antécédents thromboemboliques...)

Le traitement repose sur une administration d'héparine non fractionnée (HNF), ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) énoxaparine, daltéparine, ou encore par fondaparinux. Le fondaparinux et les HBPM sont préférés à l'HNF, en raison de leur commodité d'emploi et de la réduction du risque d'hémorragie et de thrombopénie induite. La durée de prescription recommandée est de sept à quatorze jours. Au delà de quatorze jours la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV.

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (classe deux française, 15 à 20 mmHg à la cheville) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (sept à quatorze jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux. Leur fonction est de réaliser une compression élastique sur la jambe et de favoriser le retour veineux, évitant la stase et le thrombus. {10}

En cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, la prévention de METV consiste à administrer des HNF ou HBPM à doses prophylactiques à la phase aiguë de l'AVC ischémique en association avec l'aspirine. La durée de traitement recommandée est de 14 jours, et la prescription d'un agent antiplaquettaire est recommandée systématiquement au delà de ce délai. Une prophylaxie par compression veineuse est également suggérée dans ces cas.

Si la prophylaxie de la MTEV doit se faire au décours d'une hémorragie intracrânienne, il est recommandé d'utiliser en première intention un dispositif de compression pneumatique intermittente. En cas de non-disponibilité de ce dispositif, une compression veineuse est recommandée. La prescription d'anticoagulants à doses prophylactiques ne peut être réalisée qu'en deuxième intention après stabilisation du phénomène hémorragique et accord professionnel. {2}

2.6.2 Traitement curatif

Le traitement curatif doit préférentiellement être institué en milieu hospitalier. Différents moyens sont à disposition.

Le traitement local consiste en une surélévation des membres inférieurs lors de l'alitement accompagnée d'une compression élastique. Certains médecins préconisent une mobilisation précoce afin de diminuer la stase veineuse.

Le traitement anticoagulant repose sur l'utilisation de différentes molécules :

L'HNF

L'héparine standard ou non fractionnée était le traitement classique de la thrombose et reposait sur une administration continue à la seringue électrique. Elle est prescrite selon une dose adaptée au poids. Elle nécessite une surveillance compliquée à savoir la numération plaquettaire, des tests d'hémostase comme le temps de céphaline activée (TCA), ou la mesure de l'activité anti facteur X, permettant d'adapter les doses. Toutefois, elle reste le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères et pour les patients susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement. {2}

Les HBPM et le fondaparinux

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF, compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase et d'une réduction du risque de thrombopénie induite par héparine. Ces molécules constituent le traitement de première intention de la thrombose veineuse profonde. Les molécules utilisées sont la nadroparine, la daltéparine, l'énoxaparine et la tinzaparine. Les contrôles biologiques, effectués quatre heures après une injection, sont réservés aux patients âgés, insuffisants rénaux (chez lesquels il existe un risque d'accumulation) ou en cas de complications du traitement telles que récurrence embolique ou hémorragie. {2}

Les AVK

Le traitement par anti vitamines K, oral, est mis en place car la durée des soins pour une thrombose veineuse profonde doit être au moins de trois mois et peut durer un an si le risque de thrombose est élevé. Le relais peut être débuté dès le premier jour de traitement parentéral. Dans la thrombose veineuse profonde, la fourchette thérapeutique recherchée est comprise

entre deux et trois. L'héparinothérapie ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours si deux INR, réalisés à 24 heures d'intervalle sont supérieurs à deux. Dans certains cas particuliers (patients non observants, résistants aux AVK ou pour lesquels les contrôles INR sont peu accessibles) un traitement par HBPM peut être prescrit pour six mois. D'autre part une éducation thérapeutique doit être donnée au patient, ainsi qu'un carnet de suivi. {2}

Les thrombolytiques

Le traitement thrombolytique entraîne une dissolution plus rapide du caillot. Aucune étude n'a montré qu'il diminuait l'incidence des embolies pulmonaires ou qu'il améliorait le pronostic fonctionnel en diminuant la survenue des syndromes post-phlébitiques. Sa meilleure indication serait représentée par la phlegmatia cearulea (phlébite bleue) en situation de sauvetage de membre. Il fait appel à la streptokinase ou à l'urokinase pendant 24 à 48 heures ou à l'activateur tissulaire du plasminogène pendant quatre heures selon les modalités habituelles d'administration de ces produits en dehors des contre-indications à leur utilisation. Ces molécules activent le plasminogène en plasmine qui exerce une action protéolytique sur la fibrine du thrombus pathologique. {2}

Les interruptions partielles de la veine cave inférieure

La décision d'interrompre partiellement la veine cave à l'aide d'un filtre reste très controversée. Elle est suggérée chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant, ou ayant récidivé sous traitement bien conduit, ou encore dans les suites d'une embolectomie pour embolie aiguë massive. {2}

La compression élastique

Le port de chaussettes de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de deux ans. {2}

2.6.3. Traitement initial ambulatoire des TVP et des EP

Pour certains patients l'hospitalisation est systématique. C'est le cas de patients :

- insuffisants rénaux sévères

- nécessitant un traitement anticoagulant en présence d'une pathologie à risque hémorragique
- souffrant de TVP proximales avec un syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave
- souffrant d'EP en état de choc et hémodynamiquement instables
- dont le contexte psycho-social et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile.

Dans les autres cas, les patients avec TVP proximale peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récurrences thromboemboliques et hémorragiques. Pour les EP les mêmes précautions sont à prendre pour un traitement en ambulatoire. Les patients seront traités par fondaparinux ou HBPM.

Si un traitement ambulatoire de la MTEV est mis en place, un diagnostic de certitude doit avoir été préalablement posé. Il est d'autre part nécessaire de prévoir un temps d'éducation thérapeutique et de surveiller les traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière. Enfin, il faut évaluer les risques de récurrences, d'hémorragies, et les facteurs psycho-sociaux limitant la prise en charge. {2}

2.7. Biomarqueurs prédictifs des thromboses

Pour la prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde la première étape consiste à déterminer la probabilité en utilisant le score de Wells. Ce score est un score de probabilité de phlébite. Un point est attribué:

- si le patient est atteint de cancer,
- si le patient est atteint de paralysie,
- si le patient est alité,
- si le patient présente une douleur localisée sur un trajet veineux profond,
- si le patient présente un membre totalement tuméfié
- si le patient présente un œdème prenant le godet,
- si le patient présente une tuméfaction unilatérale du mollet de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral
- si un diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de la thrombose veineuse profonde existe.

Un score supérieur à deux indique qu'une thrombose veineuse profonde est probable, un score inférieur à deux indique le contraire. Un score supérieur à quatre doit faire penser à un risque d'embolie pulmonaire. Les limites de ce score sont la subjectivité des critères et la fiabilité du jugement des médecins. Ce risque peut être corrélé au taux de D-dimère, qui est un produit de dégradation du caillot, en cas de probabilité clinique faible. Ce test est moins sensible pour les patients ayant une thrombose veineuse distale isolée. Ces mesures permettent de sélectionner les patients qui nécessitent une technique d'imagerie non invasive. La tomодensitométrie peut aussi être utilisée. Pour la détection des embolies pulmonaires une angiographie pulmonaire couplée à un phléboscaner apporte une plus grande sensibilité. Enfin un échodoppler transcrânien est une autre option envisageable dans la détection des embolies pulmonaires notamment après chirurgie orthopédique. {58}

Différents biomarqueurs pourraient être utilisés pour la détection des thromboses veineuses profondes :

- La numération des leucocytes et des plaquettes {47}
- Le dosage de l'hémoglobine {47}
- Le facteur tissulaire {47}
- Le taux de fibrine soluble {63}
- Les D-dimères, qui ont des taux significativement plus élevés chez les sujets atteints de thromboses veineuses par rapport aux sujets sains. Différentes valeurs sont retrouvées dans la littérature : 5,8mg/l vs 2,1mg/l ($p < 0,0001$), {73}, 7,57mg/l vs 3,19mg/l ($p=0,02$) {75}. Ces dosages ont déjà permis de diagnostiquer des embolies pulmonaires asymptomatiques. Quatre patients chez qui des taux de D-dimères anormaux ont été mesurés, ont pu être traités avec succès par héparine et warfarine. Le diagnostic d'embolie pulmonaire avait été entre temps confirmé par échographie. Ces taux allaient de 4,89 à 43,07mg/l, la normale se situant à moins de 0,72mg/l. {102}. Nous ne pouvons cependant pas conclure que ce taux de D-dimères est la valeur seuil prédictive, car différents auteurs rapportent des taux de D-dimères supérieurs à 0,72mg/l chez des patients n'ayant pas développé de thrombose veineuse profonde. {73} {75}. D'autre part, les patients avec un taux élevé de D-dimères auraient un risque relatif de 1,8 de développer une thrombose veineuse profonde ($p=0,048$) {5}.
- La P-sélectine soluble est un marqueur qui diffère également significativement chez les patients atteints de thromboses veineuses profondes par rapport aux sujets sains. Différents taux sont retrouvés : 87,3ng/ml vs 53,4ng/ml ($p < 0,0001$) {73}, 98ng/ml vs 55ng/ml ($p < 0,01$), {75}.

- Les taux de protéine C réactive sont aussi significativement différents chez les patients atteints de thromboses veineuses profondes par rapport aux sujets sains : 2,1 µg/ml vs 0,8 µg/ml ($p < 0,0005$), {73}.
- Enfin les patients avec des taux élevés de fragments de thrombine auraient un risque relatif de 2 de développer une thrombose ($p = 0,015$), {5}.

3. Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire correspond à la migration d'un embole dans l'arbre artériel pulmonaire, responsable d'une oblitération brusque, totale ou partielle du tronc ou d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire. {56}

3.1. Etiologie

3.1.1. L'embole

L'embole a différentes origines, la plus fréquente est l'origine fibrino-cruorique. Dans ce cas l'embole vient des veines profondes du membre inférieur, voire du petit bassin. Dans de rares cas la thrombose intéresse la veine cave inférieure et la veine rénale. Les autres origines sont peu fréquentes, il s'agit de thromboses qui naissent suite à des pathologies cardiaques, tumorales ou parasitaires. L'embole peut aussi être constitué de matériel non cruorique comme du gaz. {56}

3.1.2. Les pathologies se compliquant de thromboses veineuses

Les phlébites représentent des étiologies possibles d'embolie. Dans de rares cas l'EP se produit suite à une phlébite obstétricale résultant d'un accouchement long qui a nécessité des manœuvres endo-utérines. Les phlébites chirurgicales, suite notamment à une intervention orthopédique, et les phlébites médicales, complications de différentes pathologies comme les hémopathies ou l'insuffisance cardiaque, représentent des risques d'embolie pulmonaire. Les

thromboses veineuses idiopathiques font également partie des différentes étiologies des EP. {56}

3.2. Physiopathologie

3.2.1. La thrombose veineuse

Les risques de migration du thrombus sont élevés dans les cinq premiers jours suivant sa formation. Par la suite la réaction inflammatoire et l'organisation du caillot augmentent l'adhérence de ce dernier et diminuent les risques d'embolie. Au niveau de l'arbre artériel pulmonaire le thrombus subit une lyse par activation du système fibrinolytique, diminuant ainsi l'obstruction anatomique au cours de l'évolution. {56}

3.2.2. Conséquences hémodynamiques et respiratoires

L'embolie pulmonaire a des conséquences hémodynamiques et respiratoires. Les conséquences hémodynamiques résultent d'actions mécaniques : l'oblitération artérielle, et humorale : dégranulation plaquettaire et présence de thrombine qui entraînent une vasoconstriction et une broncho constriction.

Conséquences hémodynamiques

L'oblitération artérielle augmente les résistances pulmonaires. Cette augmentation se traduit par une hypertension artérielle pulmonaire, qui est encore plus importante en cas de cardiopathies ou broncho-pneumopathies. Si la tension artérielle dépasse les 40 mmHg le débit cardiaque chute car le ventricule ne peut plus assurer un raccourcissement systolique suffisant pour maintenir le volume d'éjection systolique. Les conséquences de cette hypertension peuvent être beaucoup plus précoces et sévères sur un cœur pathologique.

Conséquences respiratoires

L'embolie pulmonaire va modifier les échanges gazeux, on observe une hypoxie, une hypocapnie et une alcalose. L'hypoxie et l'hypocapnie s'expliquent par la redistribution de la perfusion du poumon occlus vers le poumon sain. Au niveau du poumon occlus l'air inspiré n'est donc pas au contact d'un territoire vascularisé, il n'y a donc pas de possibilité d'échanges gazeux ce qui entraîne l'apparition d'une hypocapnie alvéolaire. Cette dernière provoque une constriction des voies aériennes responsable de pneumo-constriction et d'hypoventilation alvéolaire responsables de l'hypoxie. De plus, en cas d'obstruction sévère, il existe une accélération importante de la vitesse circulatoire au niveau du poumon, diminuant ainsi le temps d'exposition des hématies. D'autre part le territoire occlus peut perdre son surfactant, entraînant un abaissement de la tension superficielle alvéolaire et un collapsus alvéolaire.

Les embolies pulmonaires de petite taille peuvent être la cause d'infarctus pulmonaire. Il s'agit d'un infarctus hémorragique qui touche le parenchyme pulmonaire ainsi que les structures anatomiques voisines. Habituellement, l'évolution se fait vers la guérison et le retour progressif des structures pulmonaires à l'état antérieur. {56}

3.3. Diagnostic

L'embolie pulmonaire est souvent méconnue en clinique du fait de la diversité des manifestations inaugurales et du manque de spécificité des signes fonctionnels.

3.3.1. Examen clinique

Les signes fonctionnels regroupent des symptômes pulmonaires et extra-pulmonaires. On retrouve de manière constante une dyspnée, une douleur thoracique rétro sternale ainsi qu'une toux irritative. Les signes extra-pulmonaires sont constitués d'une syncope au lever, dans les formes sévères, d'un choc inaugural, d'anxiétés inexplicables, de fièvres retardées par rapport au début clinique. Dans de rares cas un œdème aigu du poumon est associé. {56}

3.3.2. Examens complémentaires de débrouillage

Différents examens de débrouillage peuvent être réalisés, cependant les signes observés sont rarement de bonne qualité et reconnus rétrospectivement. Ils n'ont de valeurs que s'ils évoluent au cours d'examens successifs ou si on dispose de traces antérieures. Fréquemment ces examens sont normaux au début de l'évolution, mais ne permettent pas d'écarter le diagnostic. C'est le cas pour la radiographie du thorax et l'électrocardiogramme. Les examens biologiques, manquent, eux, de spécificité notamment le dosage des D-dimères.

Au terme de ces différents examens la suspicion d'embolie est plus ou moins forte. La confirmation du diagnostic sera apportée par différents examens complémentaires orientés comme : des angiographies pulmonaires, des scintigraphies, des angiographies cardiaques, des échographies cardiaques, des scanners ou encore des IRM. La gravité est fonction du retentissement cardio-vasculaire et des conséquences sur l'hématose. Trois tableaux peuvent être dégagés et orientent la thérapeutique :

- Tableau d'infarctus pulmonaire (30% des cas) : caractérisé par l'absence de signes de gravité hémodynamique, une toux, des images thoraciques faites d'atélectasie, et des crachats hémoptoïques.
- Tableau de dyspnée isolée (50% des cas) : où seule est présente une dyspnée isolée.
- Tableau de cœur pulmonaire aigu (20% des cas) : caractérisé par un tableau asphyxique avec hypoxie, et un indice d'obstruction vasculaire élevée. Un collapsus cardiovasculaire inaugural peut s'observer. Le pronostic vital est engagé. {56}

3.4. Evolution, complications

Un traitement bien conduit évolue vers la guérison. La mort est causée par une embolie pulmonaire massive. Elle est rarement inaugurale, parfois subite et presque toujours liée aux récurrences. On observe des récurrences dans moins de 10% des cas si le traitement est bien conduit. Par contre si le traitement est insuffisant ou absent, elles sont plus fréquentes (25%) et conduisent à une détérioration du tableau initial ou à la mort. Le patient peut évoluer vers un cœur pulmonaire chronique en cas de déficit du système fibrinolytique physiologique. Un cœur pulmonaire chronique embolique correspond à une insuffisance ventriculaire droite de constitution progressive dans les semaines ou mois qui suivent l'embolie pulmonaire. {56}

3.5. Les traitements

Une oxygénothérapie est réalisée quelque soit le type d'embolie pulmonaire. Pour les embolies graves une correction de l'acidose éventuelle est réalisée en plus. La prophylaxie et le relais de l'héparinothérapie par AVK présentent les mêmes modalités que pour les TVP. L'interruption partielle de la veine cave est suggérée comme pour les TVP, en cas de contre indication au traitement anticoagulant, de récurrence sous traitement bien conduit, et dans les suites d'une embolectomie pour embolie aiguë massive. {2}

3.5.1. Traitement initial de l'embolie pulmonaire non grave

Un traitement par HNF, HBPM, ou par fondaparinux est administré pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux, et une mobilisation précoce est préconisée dès qu'elle est possible.

L'HNF est prescrite selon une posologie adaptée au poids et modifiée en fonction des résultats des différents tests d'hémostase comme le TCA ou la mesure de l'activité anti Xa. L'HNF est aussi utilisée chez les patients insuffisants rénaux sévères et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée.

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF compte tenu de leur plus grande sécurité et commodité d'emploi. En France l'AMM est accordée pour la tinzaparine dans le traitement initial des EP symptomatiques et hémodynamiquement stables avec ou sans TVP et pour l'énoxaparine dans le traitement des TVP avec ou sans EP.

Le traitement doit être commencé dès la certitude diagnostique. Cependant le traitement peut être débuté, dans l'attente des résultats en cas de fortes probabilités cliniques. {2}

3.5.2. Traitement fibrinolytique à la phase aigüe de l'embolie pulmonaire

Un traitement fibrinolytique est recommandé chez les malades atteints d'embolie pulmonaire avec état de choc. Chez les patients sans état de choc, en cas d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire, définie par des moyens diagnostiques appropriés, il n'est pas nécessaire d'administrer systématiquement un traitement fibrinolytique. {2}

3.5.3. Traitement initial ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires

Les mêmes recommandations sont valables pour la prise en charge des embolies pulmonaires et des TVP. {2}

4. Les accidents vasculaires cérébraux

4.1. Définition

L'accident vasculaire cérébral est un déficit neurologique focal de survenue soudaine (apparition en moins de deux minutes) en relation avec une lésion du parenchyme cérébral par infarctus ou par hémorragie. Les AVC ischémiques sont les plus fréquents (80 à 85%). D'autre part il existe aussi des AVC hémorragiques qui regroupent les hémorragies primitivement intracérébrales (environ 15% des AVC) et les hémorragies cérébro-méningées (environ cinq pour cent des AVC). {11}

Les décès sont dus à :

- Des lésions cérébrales massives et engagement temporal (50% des décès),
- Des complications du décubitus (pneumopathie 20 à 30% et embolie pulmonaire),
- Des maladies associées principalement cardiaques.

La moitié des décès survient dans les 72 premières heures. {11}

4.2. Etiologie

Les AVC ischémiques sont majoritairement artériels. Ils sont causés par :

- Des macro angiopathies : Athérosclérose (sténose, thrombose ou embolie à partir d'une plaque d'athérome), dissection
- Des embolies d'origine cardiaque (cardiopathie fonctionnelle type fibrillation auriculaire ou morphologique type endocardite)
- Des maladies des petites artères (micro angiopathie ou lacune)
- Des causes rares : coagulopathies acquises ou congénitales, hémopathies, maladies métaboliques (mitochondriopathie).

0.5 à 1% des AVC sont veineux et ont comme origine une thrombose veineuse cérébrale.

Les AVC hémorragiques résultent de la rupture d'une malformation vasculaire ou d'une petite artère et sont favorisés par l'hypertension artérielle et les traitements anti-thrombotiques. {11}

4.3. Signes cliniques de l'AVC

Les signes cliniques de l'AVC apparaissent brutalement. Ils sont instantanés ou progressifs, avec une altération inconstante de la conscience. L'AVC entraîne des déficits neurologiques qui sont fonction de la lésion cérébrale. Ces signes cliniques peuvent se stabiliser ou régresser. {9}

Les lésions cérébrales provoquent des syndromes de focalisation dont les manifestations varient en fonction du territoire vasculaire cérébral concerné. Le territoire carotidien représente 80% des infarctus hémisphériques. Dans ce cas de figure les lésions concernent les artères sylviennes et entraînent différentes hémipariés. On observe aussi d'autres manifestations neurologiques comme des apraxies ou encore des aphasies. Lorsque le

territoire vertébro-basilaire est touché, l'AVC se manifeste par la paralysie d'un nerf crânien, une hémiparésie et une hypoesthésie.

Le tableau constitué associe :

- Des troubles moteurs : la paralysie est initialement totale, puis au bout de quelques heures des contractions musculaires sont à nouveau possibles n'autorisant cependant que des mouvements grossiers. A ces troubles moteurs s'associent des troubles du tonus.
- Des troubles sensitifs qui varient avec la topographie.
- Des troubles de la vision : l'atteinte des voies visuelles dans leur trajet intracérébral est responsable de la perte de la vision d'un hémichamp visuel du même côté que la paralysie (hémianopsie).
- Des troubles praxiques : gêne ou impossibilité d'effectuer des gestes alors qu'il n'existe pas de troubles moteurs.
- Des troubles gnosiques, ou troubles de l'intégration des sensations malgré le bon fonctionnement des capteurs périphériques sensoriels.
- Des syndromes dépressifs fréquents et des troubles de la mémoire des faits récents. {9}

4.4. Examens complémentaires

Ces examens sont utiles pour préciser le diagnostic et le mécanisme d'action.

Un scanner est réalisé en urgence il permet de différencier l'AVC ischémique de l'hémorragique, précise le siège de la lésion, son étendue et ses retentissements. L'IRM n'est nécessaire que lorsque la lésion touche certaine localisation comme le tronc cérébral.

Pour trouver le mécanisme de l'AVC d'autres examens sont nécessaires comme l'échodoppler, ou encore l'angiographie qui autorise la visualisation d'une malformation vasculaire et permet ainsi un éventuel traitement par embolisation. Des examens cardiaques sont aussi envisageables afin de détecter une cardiopathie emboligène, ou une hypertension. {9}

4.5. Biomarqueurs prédictifs des événements vasculaires artériels.

La protéine C réactive pourrait être prédictive de complications artérielles. Cette étude est réalisée chez 452 patients souffrant de maladie artérielle périphérique. Les complications de cette pathologie relevées par les auteurs sont la mort, une amputation, la nécessité d'une revascularisation périphérique, ainsi qu'en deuxième critère une thrombose inférieure, un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral. Les résultats de l'étude montre que le taux de protéine C réactive était significativement plus haut chez les patients qui sont décédés ($P=0,04$), chez ceux qui ont subi une amputation ($P=0,01$), et ceux chez qui un deuxième critère d'évaluation a été relevé. ($P=0,02$). Les auteurs concluent que la protéine C réactive est prédictive de complications artérielles, avec comme valeur seuil prédictive 10 à 20 mg/l, mais ne peut être utilisée seule comme critère prédictif par manque de spécificité et de sensibilité {39}.

Le récepteur plaquettaire au collagène GP VI pourrait être un autre marqueur permettant la prise en charge précoce de l'ischémie cérébrale. Les patients qui ont subi un AVC ischémique ont une intensité de fluorescence, mesurée par cytométrie en flux, significativement différente ($P=0,002$) de celui des patients sains. 20.4 ± 5.7 vs 16.2 ± 3.9 . {7}

Enfin une combinaison de biomarqueurs permettrait d'améliorer le diagnostic d'AVC embolique. Un taux de BNP supérieur à 76pg/ml ($p<0,001$) ainsi qu'une concentration de D-dimère supérieure à $0,96\mu\text{g/ml}$ ($p=0,001$) combinés avec des données cliniques comme des fibrillations atriales et des cardiopathies emboliques pourraient rapidement orienter le diagnostic des médecins afin de démarrer le traitement au plus vite. {59}

4.6. Traitements et prise en charge

Le traitement en urgence correspond à un maintien des fonctions vitales et une lutte contre l'œdème cérébral par mannitol ou glycerol, ou encore par chirurgie dans certains cas. Des traitements spécifiques seront ensuite administrés au patient en fonction de l'étiologie. {9}

Un traitement antiplaquettaire constitué d'aspirine (160 à 300 mg/j), ou de clopidogrel en cas de contre indication à l'aspirine, est recommandé dès que possible après un AVC ischémique. Ce traitement est toutefois contre-indiqué si un traitement fibrinolytique est envisagé. Les

héparines peuvent être utilisées uniquement dans des indications sélectives, présumées à haut risque de récurrence ou d'extension des phénomènes thromboemboliques. {11}

Les recommandations existantes pour la thrombolyse intraveineuse sont les suivantes : il est recommandé d'administrer l'activateur tissulaire du plasminogène dans les trois heures qui suivent le début d'un infarctus cérébral et de préférence le plus tôt possible. Le bénéfice au-delà de trois heures est faible, mais présent jusqu'à 4h30. Le traitement d'une occlusion artérielle permet une amélioration significative du pronostic fonctionnel jusqu'à 6 heures après le diagnostic. Avant la thrombolyse, une diminution de la PA est recommandée si cette dernière est supérieure à 185/110 mmHg. Cependant les chiffres tensionnels doivent être stables à l'instauration du traitement. L'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) est utilisable chez les patients présentant une crise d'épilepsie attribuable à l'ischémie cérébrale et pas à un déficit post critique. D'autre part la thrombolyse intra-veineuse par rt-PA est utilisable chez des patients de moins de 18 ans et de plus de 80 ans dans des conditions bien définies. Elle présente une alternative acceptable pour les occlusions du tronc basillaire même après trois heures. {37}

La neurochirurgie doit être discutée au cas par cas. {37}

- Pour les hémorragies cérébrales elle ne semble avoir un intérêt que dans certains cas (hématomes très en périphérie du parenchyme cérébral, hématomes cérébelleux compliqués d'hypertension intracrânienne avec hydrocéphalie et de troubles de la vigilance ou de signes de compression du tronc cérébral, ou encore certains hématomes lobaires avec une aggravation clinique brutale en l'absence de contre-indications liées à l'état général {31}).
- Pour les infarctus cérébelleux avec effet de masse, la ventriculostomie ainsi que la chirurgie décompressive, avant l'apparition de signes d'engagement, sont considérées comme des traitements de choix. Dans le cas d'infarctus supra tentoriels, de telles opérations peuvent aussi être proposées.
- Pour les infarctus sylviens malins chez les patients âgés de 18 à 55 ans, une craniectomie décompressive réduit de 52,8 % le risque absolu de décès après la réalisation de la craniectomie et diminue significativement la proportion de patients handicapés (score de Rankin ≤ 3 à 6 mois), en opposition au traitement médical seul {96}. Les patients présentant un infarctus sylvien malin, un infarctus ou un hématome cérébelleux compliqué d'hypertension intracrânienne, ou encore certains hématomes cérébraux hémisphériques, nécessitent un avis neurovasculaire ou neurochirurgical.

Des mesures de « nursing thérapie » sont également prises (mobilisation, installation correcte, prévention d'escarres). {9}

En phase de rééducation une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, et associe :

- La kinésithérapie pour la rééducation neuromusculaire.
- L'ergothérapie pour la ré acquisition d'une indépendance, la relatéralisation, la prise en charge des troubles neuropsychologiques, le choix éventuel d'aides techniques, l'aménagement du domicile, les aides par une tierce personne dans les formes les plus sévères. L'ergothérapie sert aussi au réentraînement du membre supérieur, permettant parfois une récupération totale.
- L'orthophonie pour la prise en charge des troubles de la communication écrite ou orale.
- La prescription d'orthèses comme des écharpes de maintien de l'épaule, des releveurs de pieds, des aides de marche ou encore des fauteuils pour hémiplegiques. {9}

La prophylaxie consiste en un contrôle des facteurs de risque des AVC. Ainsi le contrôle de la tension, du diabète, de l'hyperlipidémie, l'arrêt du tabac, l'adaptation du régime alimentaire, l'activité physique font partie de la prévention primaire des AVC ischémiques. D'autre part les traitements hormonaux substitutifs ne doivent pas être utilisés lors de la prévention primaire des AVC ischémiques.

3^{ème} partie : Gliomes malins, bévacicumab et évènements vasculaires.

Ce chapitre a pour but de faire une revue de la littérature sur les liens existants entre les gliomes et les complications vasculaires généralement associées au bévacizumab, à savoir les thromboses veineuses, les thromboses artérielles, et les hémorragies (cérébrales et systémiques). Dans un second temps, nous nous intéresserons aux liens entre le bévacizumab et ces mêmes complications vasculaires. Nous avons classé les événements vasculaires en trois types : les événements thromboemboliques veineux (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires), les événements thromboemboliques artériels (AVC ischémiques), et les hémorragies (cérébrales, et systémiques de grade 3)

1. Gliomes et thromboses

1.1. Incidence et facteurs de risque

Chez les patients atteints de gliomes, le risque de développer un événement thromboembolique veineux est de 20 à 30%.^{43} Ce risque est maximal dans les trois premiers mois suivant l'opération.^{43} ^{67}. La libération de microparticules pro coagulantes suite à l'exérèse, l'immobilité et la parésie post opératoire favoriseraient la survenue de la thrombose. Chez les patients atteints de gliome, on retrouve des facteurs de risques généraux de développer une thrombose comme la pose d'un cathéter ou une immobilité prolongée, et d'autres facteurs de risques spécifiques de la pathologie. Ainsi un âge supérieur à 75 ans, un glioblastome, une exérèse incomplète, une tumeur supérieure à cinq centimètres, un membre parétique et une appartenance aux groupes sanguins A et AB sont des facteurs de risques spécifiques aux gliomes. Certains traitements comme le thalidomide, le bévacizumab, les corticoïdes, ou la chimiothérapie seraient également des facteurs de risque dans le développement d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de gliomes. Cet événement indésirable serait un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer. Ce constat est aussi valable pour les patients atteints de gliomes malins, puisque les patients qui développent un événement thromboembolique ont un risque de décès plus élevé de 30% par rapport à ceux n'en développant pas. ^{43}.

1.2. Mécanisme d'action de l'état pro thrombotique induit par la tumeur

La relation entre le cancer et la survenue de thrombose a été étudiée mais n'est encore que partiellement comprise. La compression vasculaire extrinsèque associée à la tumeur et l'effraction des cellules tumorales empêcheraient le retour veineux entraînant la formation d'un caillot, des dommages vasculaires et déclenchant la cascade de la coagulation. Les cellules tumorales pourraient également promouvoir la génération de thrombine via expression de facteur tissulaire. Cette expression se ferait grâce à des cytokines inflammatoires qui pourraient inhiber d'autre part l'expression d'une protéine anticoagulante, la thrombomoduline. De plus, chez les patients atteints de cancer la protéine PAI1 est surexprimée. Cette dernière a pour fonction d'inhiber la fibrinolyse. Tous ces éléments provoqueraient un état pro coagulant. Dans les tissus gliaux sains le facteur tissulaire est exprimé à un taux élevé. Il existerait une corrélation entre le taux de facteur tissulaire produit par les cellules tumorales et le grade du gliome. Le facteur tissulaire circulerait dans des petits fragments de membranes cellulaires appelées microparticules pro coagulantes. Ces particules seraient produites lors de l'apoptose ou de l'activation cellulaire et permettraient au facteur tissulaire d'être disséminé dans la circulation, expliquant le développement de thrombose à distance du site tumoral. {43} {67}. Les microparticules pro coagulantes dérivées des cellules tumorales auraient un fort potentiel pro coagulant. {43}

1.3. Prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses en cancérologie

Pour cette partie les recommandations concernent les sujets âgés de plus de 18 ans atteints de cancer ou d'hémopathie maligne, et ayant une maladie thromboembolique veineuse.

1.3.1. Traitement curatif initial de la maladie thromboembolique veineuse (moins de 10 jours)

Chez les patients qui développent une embolie pulmonaire avec une défaillance circulatoire, des héparines non fractionnées avec une thrombolyse sont préconisées. Toutefois, les thrombolytiques sont contre indiqués chez les patients atteints de tumeurs cérébrales. {95}

La pose d'un filtre cave avec reprise d'une anti coagulation dès que possible est préconisée chez les patients chez qui il existe une contre indication aux anticoagulants. Ces contre indications incluent : une chirurgie cérébrale récente (moins d'un mois), des métastases hémorragiques, un accident vasculaire cérébral hémorragique de moins d'un mois, une diathèse hémorragique, une lésion hémorragique active, une endocardite infectieuse, ou encore une péricardite. {1}

Si les médecins sont confrontés à un refus du patient ou à une impossibilité matérielle d'utilisation d'HBPM au long cours, une administration d'HBPM ou d'HNF suivie d'un relais par AVK est préconisée. {1}

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min une administration d'héparine non fractionnée suivie d'un relais par AVK est préconisée. {1}

Enfin dans les autres cas, l'administration d'une HBPM sept à dix jours, puis d'une HBPM à dose curative à la posologie d'une injection par jour pendant trois mois sont conseillées. {1}

Pour une thrombose sur cathéter central, une ablation du cathéter est préconisée si le cathéter est mal positionné ou s'il s'agit d'une thrombophlébite septique. Il n'existe pas de recommandations sur la durée d'anti coagulation, ni sur le timing par rapport au début des anticoagulants dans cette situation. Dans le cas contraire et en cas d'un syndrome cave menaçant, une thrombolyse en milieu spécialisé peut être discutée (contre indiquée chez les patients atteints de tumeurs cérébrales). Si le risque de syndrome cave est écarté, des HBPM sont préconisés. Un relais par AVK peut être réalisé en cas de refus du patient ou d'impossibilité d'administrer des HBPM au long cours. En cas de clairance de la créatinine inférieure à 30ml/mn, une héparine non fractionnée sept à dix jours relayée par AVK est préconisée. {1}

1.3.2 Traitement curatif au long cours (plus de dix jours) de la maladie thromboembolique veineuse

Dans ce cas de figure une HBPM en curatif une injection par jour est préconisée. Une évaluation est faite à trois mois. Puis en fonction de la tolérance au traitement et du désir du patient, le traitement HBPM est poursuivi ou relayé par des AVK. Une nouvelle évaluation est réalisée à six mois. A ce moment, si le cancer est en rémission, que le patient n'est plus sous traitement anti tumoral et qu'il s'agissait de la première maladie thromboembolique veineuse du patient avec un facteur déclenchant transitoire, l'arrêt des anticoagulants est préconisé. Dans le cas contraire, une poursuite des HBPM ou un relais par AVK est préconisé durant la période d'évolutivité du cancer ou celle du traitement anti tumoral. {1}

En cas de récurrence de la maladie thromboembolique veineuse, si le patient est sous HBPM, une augmentation de 20% des doses ou la pose d'un filtre cave sont préconisés. Si le patient est sous AVK et que son INR est inférieur à 2 il faut ajuster les doses d'AVK. Si l'INR est supérieur à 2 un passage aux HBPM curative est préconisé. {1}

Pour le traitement curatif des thromboses de cathéter veineux central au long cours, les HBPM au long cours sont préconisées. Des évaluations régulières de l'évolution sous traitement et du fonctionnement du cathéter sont réalisées. Si l'évolution n'est pas favorable le cathéter doit être retiré et les HBPM poursuivies pendant six semaines. Si l'évolution est favorable, une évaluation de la tolérance des HBPM à trois mois est réalisée. Une poursuite des HBPM ou un relais par AVK peuvent être envisagés. Une évaluation de la tolérance des traitements est faite à six mois. Ces traitements seront poursuivis durant la période du port du cathéter. {1}

1.3.3. Prise en charge des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de gliome malin

Historiquement les médecins utilisaient des filtres inférieurs de la veine cave plutôt qu'une anti coagulation par crainte d'une complication hémorragique intra tumorale. Cependant certaines études montrent que le risque théorique d'hémorragie sous anticoagulants est surestimé et que leur utilisation est sûre. {99} {27} {53} {79}. L'incidence des hémorragies sous anticoagulants chez les patients atteints de gliome serait de 0 {12} à 2% {76} {99}. Ces taux sont faibles par rapport au risque de développer une thrombose (20 à 30% {43}) et à la morbidité correspondante. D'autre part, les filtres de la veine cave inférieure sont associés à

certaines risques comme des évènements thromboemboliques veineux récurrents, des thromboses au niveau du filtre ou encore des syndromes post-phlébitiques. Ces complications ont été rapportées à un taux élevé chez les patients atteints de gliome. C'est pourquoi la prudence est conseillée lors de l'utilisation de ces filtres. Les contre-indications pour l'anti coagulation sont relativement limitées. Les thrombolytiques pour la prise en charge des embolies pulmonaires sont formellement contre indiqués chez les patients atteints de tumeurs cérébrales. Une tomodensitométrie sans produit de contrastes peut être recommandée pour exclure une hémorragie intracrânienne avant de débiter l'anti coagulation. Généralement le traitement dure trois mois une fois le diagnostic posé. Ces trois mois peuvent être suivis d'une anti coagulation moins intense dans le but de diminuer la récurrence après une évaluation du rapport bénéfice/risque. Une anti coagulation curative ne serait pas incompatible avec l'utilisation de bévacizumab. {43}. Il serait donc possible de suivre le référentiel détaillé ci-dessus.

1.4. Thromboprophylaxie en cancérologie

Le cancer appartient aux circonstances reconnues de haut niveau de risque de thrombose. La thromboprophylaxie doit être une stratégie définie au cas par cas en fonction du contexte thérapeutique en évaluant le rapport bénéfice risque le plus optimal possible. {18}

1.4.1. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu médical

Chez le patient hospitalisé, présentant une affection médicale aiguë, une administration d'HBPM associée à une compression veineuse durant deux semaines est préconisée. Si le patient présente une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine de moins de 20 ml/mn, l'HBPM doit être substituée par une héparine non fractionnée à 5000 UI/12heures. En cas de contre indication aux anticoagulants une compression veineuse est préconisée. {1}

Chez les patients hospitalisés recevant une chimiothérapie, il n'y a pas de prévention systématique. La prophylaxie doit être discutée en fonction des facteurs de risque thrombotique. La même préconisation est faite pour les patients traités par hormonothérapie et non hospitalisés. {1}

Pour les patients non hospitalisés atteints de myélome et traités par lénalidomide ou thalidomide plus dexaméthasone ou autre cytotoxique, des HBPM à doses préventives durant trois mois sont préconisés. {1}

1.4.2. Prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse en milieu chirurgical

Pour les patients chez qui une intervention chirurgicale de plus de 45 minutes est réalisée, une HBPM couplée à une compression veineuse durant un mois est préconisée. Si la chirurgie est moins longue, ces mesures prophylactiques seront administrées uniquement durant la période d'hospitalisation. En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine de moins de 20ml/mn les HBPM doivent être substituées par une héparine non fractionnée à 5000 UI/8h. {1}

Chez ces patients en milieu chirurgical, s'il existe une contre indication aux anticoagulants, une compression veineuse est préconisée. {1}

1.4.3. Thromboprophylaxie chez les patients atteints de gliome malin

Une triple prophylaxie avec des bas de compression, une compression pneumatique, et des HBPM ou de l'héparine sous cutanée permettraient une bonne prévention des évènements thromboemboliques veineux avec un faible risque hémorragique chez les patients atteints de cancers. {43}. Pour les glioblastomes, l'étude PRODIGE a évalué l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la daltéparine versus placebo pendant six mois en doses prophylactiques. Les incidences d'évènements thromboemboliques retrouvées sont: 11% dans le groupe HBPM versus 1,7% dans le groupe placebo. Cette différence n'est cependant pas significative $p=0,3$. D'autre part, les incidences d'hémorragies dans ces groupes sont de 5,1% pour le groupe HBPM versus 1,2% pour le groupe placebo. Cette différence est non significative ($p=0,2$). Le rôle de la prophylaxie reste donc incertain. {69}. D'autre part, un modèle de prédiction combinant les taux de D-dimères, de fragments de prothrombine F1 et F2, de VEGF, de PAI1 et de facteur tissulaire exprimé par les cellules tumorales pourrait être utilisé chez les patients atteints de glioblastomes. {43}

2. Cancer et complications cérébrales vasculaires

Cette partie s'intéresse aux complications vasculaires cérébrales rencontrées chez les patients atteints de cancer, et les liens qu'il existe entre les glioblastomes et ces complications. Le but étant de déterminer si le bévacizumab est le seul responsable des événements vasculaires cérébraux rencontrés dans notre série ou s'ils peuvent être causés également par la pathologie tumorale. Dans notre série les complications vasculaires cérébrales rencontrées sont des hémorragies cérébrales ou des AVC ischémiques.

2.1. Hémorragies cérébrales

Les hémorragies dues à une invasion tumorale sont de deux types, les hémorragies intra tumorales parenchymateuses, et les hémorragies sous arachnoïdiennes et sous durales. {80}

2.1.1. Hémorragie intra tumorale parenchymateuse

Ces hémorragies se produisent au niveau de tumeurs primitives, comme dans le cas d'oligodendrogliomes ou de glioblastomes, ou au niveau de métastases, comme dans le cas de mélanomes ou de cancers du rein, du colon ou du poumon. {80}

2.1.2. Hémorragie sous arachnoïdienne et sous durale

Les cancers concernés par ce type d'hémorragie sont les carcinomes gastriques, les carcinomes de la prostate, les cancers du sein, les leucémies et les lymphomes. Les méningiomes et les glioblastomes sont également associés à ce type de complications. {80}

2.2. AVC ischémiques

Les patients atteints de cancer ont fréquemment des facteurs de risques pour les AVC ischémiques indépendant de leur néoplasme, comme le tabac l'hypertension, l'hypercholestérolémie. La plupart du temps les AVC résultent de mécanismes non liés à la

tumeur : athérosclérose, cardioembolies, dissection aortique, état hypercoagulant congénital. Ces mécanismes sont souvent potentialisés par la thrombophilie associée à la tumeur. Différentes étiologies sont en cause dans la survenue d'AVC ischémiques chez les patients atteints de cancer : l'infiltration artérielle, les hémopathies malignes, les embolies tumorales, les occlusions artérielles ou encore l'hyperfibrinogénémie. {80}

2.2.1. L'infiltration artérielle

Les patients souffrant de cancers du sein, du poumon, du sang et de mélanome développent fréquemment des métastases au niveau des leptoméniges. Ces métastases sont responsables d'infiltrations artérielles qui provoquent les AVC ischémiques. {80}

2.2.2. Hémopathies malignes

La prolifération de cellules tumorales sanguines peut entraîner un AVC ischémiques. En effet la pathologie induit un état pro coagulant et les cellules néoplasiques peuvent d'autre part obstruer les artères. La thrombocytose chez les patients atteints de polyglobulie est liée aux infarctus cérébraux et aux attaques ischémiques. Les lymphomes intra vasculaires sont caractérisés par une prolifération des cellules cancéreuses à l'intérieur des vaisseaux sanguins de petit calibre, et notamment les vaisseaux cérébraux. {80}

2.2.3. Les embolies tumorales

Les AVC ischémiques dus à une embolie tumorale sont rares. La plupart des AVC ischémiques dus à une embolie tumorale se produisent chez des personnes atteintes d'une tumeur intracardiaque, comme des myxomes, des fibroelastomes papillaires, des hamartomes et autres tumeurs cardiaques peu courantes. Les infarctus cérébraux peuvent aussi venir d'un cancer ayant métastasé au niveau du cœur, comme dans le cas de carcinomes au poumon ou des seins, de mélanomes de lymphomes de leucémies et de sarcomes. Des infarctus cérébraux ont aussi été rapportés suite à d'autres embolies tumorales comme des myxosarcomes pulmonaires, ou encore des carcinomes de la thyroïde. Le mécanisme le plus fréquent est celui du cas d'une embolie d'une tumeur pulmonaire. L'embolie accède au système veineux

pulmonaire, passe à travers le ventricule gauche, atteint et obstrue la circulation cérébrale artérielle. {80}

2.2.4. Occlusion artérielle

Ce phénomène est moins fréquent que les thromboses veineuses et il est dû à trois mécanismes, les endocardites thrombotiques non bactériennes (NBTE), les carcinomes mucineux associés à une hypercoagulabilité et le syndrome anti phospholipide.

Les NBTE sont la cause la plus fréquente d'AVC ischémique chez les patients atteints de cancer. Ce phénomène correspond à un dépôt de plaquettes et de fibrine sur les valves cardiaques. Parmi les patients atteints de cancer, la population adénocarcinome est la plus touchée. Les adénocarcinomes du poumon, du colon, de l'épiderme, de l'œsophage, du sein, les carcinomes hépatocellulaires sont associés aux NBTE. Les gliomes malins sont aussi associés à ce type de complications.

Les adénocarcinomes mucineux seraient responsables d'AVC ischémiques par leur implication dans la production de NBTE et de manière indépendante.

Les anticorps anti-phospholipides augmenteraient le risque de thrombose artérielle. Différents anticorps anti-phospholipides seraient en cause, comme les anticorps anti-cardiolipines, les anti-béta 2 glycoprotéine 1. Ces anticorps seraient associés à différents cancers comme les thymomes les leucémies ou encore les lymphomes. {80}

2.2.5. Hyperfibrinogénémie

Ce phénomène est souvent associé au cancer. Cette pathologie provoquerait des occlusions de la carotide interne et des AVC ischémiques. L'auteur ne précise pas quels types de cancers sont associés à cette pathologie. {80}

2.3. Bilan

La littérature révèle donc que les glioblastomes seraient responsables d'évènements thromboemboliques veineux, d'hémorragies cérébrales et plus rarement d'AVC ischémiques

via le mécanisme des endocardites thrombotiques non bactériennes. Aucun lien de causalité n'a été identifié entre cette pathologie et des hémorragies systémiques de grade trois. Les hémorragies de grade 3 sont définies comme des pertes sanguines nécessitant une transfusion et une hémostase du site hémorragique. {61}

3. Bévacizumab et évènements vasculaires

3.1. Bévacizumab et angiogénèse

3.1.1. Néoangiogénèse

La néo-angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus sert aux apports nutritifs et aux apports d'oxygène indispensables à la croissance tumorale. La néo-angiogénèse résulte d'un déséquilibre entre facteurs pro-angiogéniques et facteurs inhibiteurs de la néo-angiogénèse. Des protéases, sécrétées par les cellules tumorales (exemples : uPA = activateur du plasminogène de type urokinase, métalloprotéinases) participent au phénomène d'angiogénèse. Ce dernier débute par une perte de l'inhibition de contact des cellules endothéliales qui vont migrer puis proliférer puis se réorganiser architecturalement pour former des néo-vaisseaux (rôle des facteurs de croissance et de facteurs chimiotactiques).

Les facteurs de croissance jouent un rôle prépondérant dans la prolifération des cellules endothéliales, notamment le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il s'agit d'un puissant inducteur de l'angiogénèse in vivo, son action est médiée par deux récepteurs endothéliaux de type Tyrosine Kinase. Physiologiquement, ce facteur de croissance intervient dans l'embryogénèse, l'angiogénèse ovarienne ou la cicatrisation. Le VEGF est surexprimé par les cellules tumorales en réponse à une hypoxie. L'action du VEGF est dans ce cas la stimulation de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales ainsi qu'une protection anti-apoptotique.

La surexpression du VEGF est corrélée à un ou plusieurs de ces facteurs pronostiques négatifs {65} :

- Augmentation de la taille de la tumeur primitive
- Métastase à distance
- Faible réponse à la chimiothérapie
- Diminution de la survie globale

- Progression de la tumeur et rechute.

3.1.2. Bévacicumab (Avastin®, laboratoire Roche, Welwyn garden city, Royaume-Unis)

Le bévacizumab est un anticorps recombinant monoclonal humanisé qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs (Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2) à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale.

3.1.3. Effets indésirables

Le bévacizumab peut entraîner une réaction allergique lors de ses premières administrations. Pour limiter ce risque, la durée de perfusion est augmentée lors des deux premières perfusions. Une hypertension artérielle peut apparaître (pouvant être révélée par des maux de tête ou des saignements de nez) en association à un risque de protéinurie. Un contrôle régulier de la tension artérielle et du taux de protéine dans les urines est alors recommandé. En raison d'un risque hémorragique augmenté et de complications de la cicatrisation, la prise de bévacizumab est incompatible avec une chirurgie récente. Un délai de six semaines sera respecté en vue d'une chirurgie et un délai postopératoire de quatre semaines sera observé avant reprise du bévacizumab.

Le bévacizumab augmente le risque de survenue d'une hémorragie (digestive, cérébrale au niveau de la tumeur). La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine est à éviter. Une imagerie cérébrale sera réalisée toutes les huit semaines à titre de surveillance. Elle pourra être programmée spécifiquement en cas de signes cliniques évocateurs de saignement intratumoral (survenue brutale de maux de tête, vomissements, somnolence, crise d'épilepsie ou aggravation neurologique brutale). Si une hémorragie symptomatique est confirmée, le bévacizumab sera définitivement arrêté.

Le risque d'accidents thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) est accru en cas d'association bévacizumab / irinotécan et il existe également une augmentation de l'incidence des thromboses veineuses (phlébite, embolie pulmonaire) ; ces deux risques sont bien sûr à surveiller étroitement.

3.2. Revue de la littérature

Tableau II : Liens entre le bévacizumab et la survenue d'évènements vasculaires dans la littérature.

Nom de l'étude	Auteurs	Résultats
Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis.	{60}	7956 patients. Incidence de 11,9% d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients ayant reçu du bévacizumab, contre 6,3% chez la population contrôle. Cette différence est significative. Risque relatif de 1,33% $p < 0,001$ par rapport à la population contrôle. Risque non corrélé à la dose administrée.
Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies.	{42}	6055 patients. L'étude ne révèle pas d'augmentation significative d'évènements thromboemboliques veineux pour des patients traités par bévacizumab par rapport à ceux de la population contrôle. 10,9% versus 9,8%. L'odds ratio est de 1,14 $p = 0,13$.
Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab	{93}	471 patients recevant du bévacizumab et de la capecitabine vs de la capecitabine en monothérapie. Ces traitements étaient accompagnés ou non de mitomycine. L'incidence de thrombose artérielle du groupe bévacizumab est de 3,8%, celle de la population contrôle n'est pas précisée. Le bévacizumab est associé à une légère augmentation du risque de développer une thrombose artérielle. p non précisé.
Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes	{81}	13026 patients inclus dans l'étude. Le risque relatif de développer une thrombose artérielle sous bévacizumab est de 1,43. Ce risque est significatif $p = 0,007$.
Bevacizumab in combination with FOLFIRI chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: an assessment of safety and efficacy in the province of Newfoundland and Labrador	{17}	43 patients ont reçu le protocole FOLFIRI avec du bévacizumab. Les effets indésirables ont été collectés après chaque cycle. Au final 9,3% des patients de cette série ont présenté un évènement hémorragique qui a nécessité un arrêt du bévacizumab et 14% un évènement thromboembolique veineux. L'administration de bévacizumab nécessite donc une surveillance étroite.

<p>Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>{74}</p>	<p>12617 patients. Incidence de 3,3% d'évènements thrombotiques artériels chez les patients recevant du bévacizumab versus 2% chez les patients recevant une thérapie classique d'antinéoplasiques. Cette différence est significative. Le risque relatif calculé est de 1,44 comparé à la population contrôle. $p=0,013$. D'autre part d'autres informations ressortent de cette étude, à savoir que le risque augmente de la même manière quelques soient les doses de bévacizumab administrées. Une augmentation significative du risque relatif est observée lorsque la personne est atteinte d'un cancer rénal ($RR= 3,72$, $p=0,029$) ou d'un cancer colorectal ($RR=1,89$, $p=0,001$). Enfin, le risque d'ischémie cardiaque sous bévacizumab est significativement plus important que celui de la population contrôle avec un risque relatif de 2,14 ($p=0,021$). Inversement, le risque d'AVC ischémique sous bévacizumab n'est pas significativement différent de celui de la population contrôle avec un risque relatif de 1,37 ($p=0,39$).</p>
<p>Cerebrovascular Events After Bevacizumab Treatment: An Early and Severe Complication</p>	<p>{82}</p>	<p>Recensement des évènements cérébro-vasculaires suite à une administration de bévacizumab. Utilisation de la base de données Mayo clinique Rochester entre janvier 2006 et septembre 2010. La conclusion de cette étude est qu'il faut envisager des complications vasculaires cérébrales sérieuses chez des patients traités par bévacizumab présentant une détérioration neurologique aigüe.</p>
<p>Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab.</p>	<p>{86}</p>	<p>Les effets thromboemboliques doivent être pris en charge selon les directives décrites par l'American College of Chest Physician. D'autre part compte tenu du risque de saignement le bévacizumab doit être arrêté six à huit semaines avant une intervention.</p>
<p>Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab.</p>	<p>{78}</p>	<p>1745 patients. L'incidence d'évènements thrombotiques artériels est de 5,5 cas par 100 personnes années pour la population recevant une association de bévacizumab et d'autre cytotoxiques versus 3,3 cas par 100 personnes années pour la population recevant uniquement les cytotoxiques. Il y a une augmentation significative du risque de développer une thrombose artérielle sous bévacizumab. En effet, l'hazard ratio (HR) est 2 ($p=0,031$) pour les personnes recevant l'association cytotoxique/bévacizumab par rapport à l'administration de cytotoxiques seuls. Il n'y a, en revanche, pas d'augmentation significative du risque de développer un évènement thromboembolique veineux sous bévacizumab. $HR=0,89$ ($p=0,44$) pour le groupe bévacizumab et cytotoxique comparé au groupe cytotoxiques seuls.</p>

Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy.	{85}	50 patients repartis dans deux protocoles. Protocole 6447: patients recevant bévacizumab cisplatine et irinotecan. Protocole 5917 irinotécan + cisplatine. L'incidence des évènements thrombotiques (artériels et veineux) est de 25% dans le protocole 6447 versus 30% dans le protocole 5917. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, cependant, la taille de l'échantillon ne permet pas de conclure définitivement pour ce qui est de la relation bévacizumab/ évènements thrombotiques.
Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy.	{25}	Les auteurs ont relevé le nombre d'AVC ischémiques ou d'hémorragies intracérébrales survenues lors de traitements par des agents anti-angiogéniques ainsi que chez les patients recevant du bévacizumab hors essai clinique entre 2005 et 2010. La fréquence des AVC ischémiques et des hémorragies intracérébrales a été de 1,9% pour le bras bévacizumab. Pour les patients recevant d'autres traitements anti angiogéniques, il n'y a eu que des hémorragies intra cérébrales et l'incidence de ces évènements est de 3,8%. Il semble que les AVC ischémiques soient dus aux traitements antiangiogéniques et que les hémorragies intracérébrales soient la conséquence d'une progression tumorale.
Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients.	{64}	282 patients. L'incidence d'hémorragies sérieuses (grade supérieur ou égal à trois) est de 6% dans le groupe de patients recevant bévacizumab et une anticoagulation curative versus 1% dans le groupe de patients ne recevant que du bévacizumab. Ce taux est significativement plus haut (p=0,03). L'incidence d'hémorragies intra-cérébrales est de 11% dans le groupe bévacizumab et anticoagulants versus 1% dans le groupe bévacizumab seul. Ce taux est également significativement plus haut (p=0,02). L'utilisation concomitante de bévacizumab et d'anticoagulants peut augmenter le risque d'hémorragie chez les patients atteints de gliome, bien que les anticoagulants soient généralement bien tolérés.
Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study.	{13}	Recensement des effets indésirables de grade supérieur à trois survenus dans un échantillon de 2212 patients. Un épisode thromboembolique est survenu chez 8% des patients, des hémorragies de grade supérieur à 3 chez 4% des patients et des hémorragies pulmonaires chez 15 patients (1%). L'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes ont été citées parmi les effets indésirables de grade supérieur ou égal à trois, les plus fréquents. Ces résultats confirment le profil d'innocuité de l'utilisation du bévacizumab en première ligne, dans la prise en charge du cancer du poumon non squameux non à petites cellules.
Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab.	{90}	Le Doppler est un outil utile pour la détection et le suivi d'un thrombus veineux. Une anti coagulation appropriée avec un suivi a été administrée à un patient atteint de thrombose de la veine cave supérieure, sans augmentation du risque de saignement.

Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study.	{51}	3201 patients. L'incidence d'hémorragie de grade supérieur ou égal à trois chez les patients recevant du bévacizumab et une anti coagulation est de 9 cas pour 100 personnes années versus 10,5 cas pour 100 personnes années chez les patients recevant une anti coagulation seule. Les agents anticoagulants sont la warfarine et des hbpm à doses curatives. p non précisé. Les données de l'étude montrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'hémorragie sévère lors de l'utilisation concomitante de bévacizumab et d'anticoagulants à doses curatives.
Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs.	{22}	Le VEGF à l'état physiologique réalise un feedback négatif sur des gènes pro inflammatoires. Son inhibition entrainerait une surexpression de ces gènes et favoriserait la formation d'un thrombus.
Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors.	{20}	Les inhibiteurs de l'angiogénèse priveraient les cellules endothéliales d'un anticoagulant naturel. Cette action constitue un facteur de risque supplémentaire chez les patients cancéreux qui développent plus de thromboses que les sujets sains. D'après cette étude le bévacizumab favoriserait plutôt les événements emboliques artériels, et en particulier les ischémies du myocarde.
Thrombo-embolic risks and bevacizumab: data from the literature and recommendations for the use of anticoagulants and antiagregants.	{84}	<p>Pas d'augmentation significative de l'incidence des événements thrombotiques veineux sous bévacizumab. En revanche, on retrouve une différence significative des incidences de thromboses artérielles. 3,8% pour les patients recevant du bévacizumab versus 1,7% pour la population contrôle.</p> <p>La suite de l'article s'intéresse au risque hémorragique pour les patients anti coagulés par des dérivés de l'héparine souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules recevant du bévacizumab. L'étude conclut à une augmentation du risque hémorragique mais indépendamment du bévacizumab. On observe également une absence d'augmentation du risque d'hémorragie chez les patients recevant des antiagrégants plaquettaires.</p> <p>En cas de thrombose l'arrêt temporaire du bévacizumab le temps de la mise en place d'une anti coagulation efficace s'impose. Cependant la survenue d'une embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital du patient contre indique définitivement le bévacizumab. L'aspirine à faible dose ne semble pas augmenter le risque de saignement. Si un patient a subi un accident thrombotique artériel dans les six mois, la prescription de bévacizumab est déconseillée, car la prescription d'antiagrégants plaquettaires au long cours est responsable de comorbidité artérielle. Si l'accident a eu lieu il y a plus de six mois la thérapie antiagrégante doit être maintenue.</p> <p>Un patient anti coagulé pour une thrombose veineuse de grade 1 à 3 antérieure à la décision de chimiothérapie peut recevoir du bévacizumab</p>

Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients.	{19}	<p>Des évènements thrombotiques artériels ont été rapportés chez 10% des patients dans deux études où le bévacizumab était utilisé en combinaison avec d'autres cytotoxiques pour des cancers colorectaux et gastriques. {85} {44} Les hémorragies intra tumorales sont plutôt considérées comme des complications liées à l'évolution de la pathologie. {30}. Les épistaxis sont des complications communes du traitement par bévacizumab et sont retrouvées à des incidences élevées dans la littérature : 53%. {45}. L'incidence des hémorragies de grades 3 et 4 ou des évènements thrombotiques n'est pas significativement augmentée dans la phase trois de l'essai qui incluait 813 patients avec un cancer colorectal métastatique. {41} D'autres études montrent que le bévacizumab augmenterait significativement les taux d'hémorragies sévères {44} {28}</p> <p>Une étude sur 1745 patients montre que le bévacizumab augmenterait significativement le risque de thrombose artérielle. {78}</p> <p>Pour la prophylaxie des thromboses artérielles, le traitement par l'aspirine chez des patients recevant du bévacizumab n'a pas montré d'augmentation de l'incidence des hémorragies d'après les données d'une analyse rétrospective de trois essais randomisés. {33}. Un autre essai montre que l'association aspirine/bévacizumab a été associée à une augmentation de l'incidence d'hémorragies mais aussi au succès dans la prévention des thromboses artérielles. {78} L'utilisation de wafarine à dose curative n'a pas provoqué d'augmentation du taux d'hémorragies. {32}</p>
Controversial role of bevacizumab in the development of venous thromboembolic events	{35}	<p>Analyse critique de l'article d'Hurwitz et al. du Journal of clinical oncology 2011. L'inclusion et l'exclusion de différents essais induit une sous estimation du risque relatif. D'autre part l'expression de l'incidence en patients année peut induire un biais. En effet les évènements thromboemboliques surviennent assez tôt durant la thérapie. Enfin l'auteur affirme qu'un recensement prospectif des thromboses veineuses serait plus fiable qu'une étude rétrospective.</p>
Venous thromboembolism in malignant gliomas	{43}	<p>Le mécanisme physiopathologique de dérégulation de la coagulation par le bévacizumab est inconnu.</p> <p>Le bévacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF et l'empêche de se lier à son récepteur, cette inactivation diminuerait la capacité de renouvellement endothéliale augmentant le risque d'hémorragie et simultanément celui de thrombose par augmentation de l'exposition au collagène sous endothélial et au facteur tissulaire. Le complexe Bévacizumab/VEGF pourrait également entraîner une agrégation plaquettaire et une dégranulation (via activation de récepteurs plaquettaires : les FCγR2a) ce qui conduirait à la formation d'un thrombus.</p>

Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases	{6}	0,9% des patients atteints de métastases occultes et traités par bévacizumab ont développé une hémorragie cérébrale versus 0,8% chez des patients atteints de métastases cérébrales connues et traités par d'autres cytotoxiques.
Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases	{87}	115 patients qui reçoivent une association de bévacizumab et de sel de platine. Ces patients souffrent d'un cancer du poumon non à petite cellule, qui a métastasé au cerveau. Les résultats de l'étude montrent qu'aucun cas d'hémorragie du système nerveux central n'est survenu. L'administration de bévacizumab semble d'après cette étude être sûre malgré la présence de métastases traitées.
Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer.	{15}	Un patient sur six a développé une hémorragie cérébrale. Ce patient recevait une anti coagulation concomitante. Deux autres patients recevaient le même traitement et n'ont pas développé d'hémorragie. L'utilisation de bévacizumab semble être sûre et efficace chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui a métastasé au cerveau. Il doit cependant être utilisé avec prudence en attendant d'autres données de sécurité.
Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials.	{34}	14227 patients. Une augmentation significative du risque d'hémorragie de haut grade a été retrouvée pour cet effectif. (RR=1,60 p est non précisé). Le risque pourrait varier en fonction de la dose reçue 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg (RR de 1,27 et 3,02). Les risques les plus importants ont été relevés chez les patients recevant une dose de 5,5mg de bévacizumab et atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules (RR=3,41), de cancers colorectaux (RR=9,11) et de carcinomes rénaux (RR=6,37).
Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis	{36}	12617 patients. Les résultats de cette étude montrent que le bévacizumab augmente significativement le risque d'hémorragie avec un risque relatif de 2,48 par rapport à la population contrôle. Ce risque varie en fonction de la dose administrée, il est de 3,02 chez les patients recevant 5 mg/kg et 2,01 chez les patients recevant 2,5 mg/kg. (p non précisé) Augmentation significative du risque d'épistaxis et d'hémorragie pulmonaire a été observée chez les patients traités par cette molécule. Augmentation significative du risque d'hémorragie de grade supérieur à 3 RR=1,91.
MO19390 (SAiL): Bleeding events in a phase IV study of first-line bevacizumab with chemotherapy in patients with advanced non-squamous NSCLC	{14}	2122 patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules. L'incidence d'évènements hémorragiques de tous grades significativement liés au bévacizumab est de 38,2%. Celle des hémorragies de grade supérieur à 3 est de 3,6%.

Management of treatment-associated toxicities of anti-angiogenic therapy in patients with brain tumors	{4}	<p>Revue de la littérature qui permet de retrouver des incidences pour les événements thromboemboliques veineux allant de 5 % {77} à 19%{50} pour les patients recevant du bevacizumab. L'utilisation d'HBPM est recommandée pour le traitement des événements thromboemboliques veineux chez les patients recevant du bévacizumab.</p> <p>Pour les thromboses artérielles les incidences vont de 3 {26} % à 3,8%{93}. Les patients à risques sont les patients de plus de 75 ans, ceux aux antécédents artériels, les patients hypertendus, les patients avec un score ECOG supérieur à 2, et ceux ne recevant pas d'anti coagulation prophylactique durant l'administration de bévacizumab.</p> <p>Pour les hémorragies de grade supérieur à 3 les incidences vont 0 à 4% {49} {98} {52}{29}. Le mécanisme responsable de l'hémorragie serait une dégradation de l'intégrité des vaisseaux par inhibition du renouvellement et de la survie endothéliale.</p> <p>Les incidences des hémorragies intra cérébrales chez les patients traités par bévacizumab vont de 1 à 3,8%{26} {98} {88}{48}.</p> <p>L'utilisation de bévacizumab chez les patients atteints de métastases cérébrales traitées serait sûre. {6} {87}</p>
--	-----	---

3.3. Analyse

Les mécanismes induisant la survenue d'effets indésirables thromboemboliques veineux restent encore incertains. Différentes hypothèses sont cependant émises. Le VEGF réaliserait à l'état physiologique un feedback négatif sur des gènes pro inflammatoires. Son inhibition conduirait à une surexpression de ces gènes et à la formation d'un thrombus. {22} Une autre hypothèse consiste à dire l'inhibition du VEGF, qui est responsable du renouvellement endothélial, augmenterait l'exposition au facteur tissulaire et au collagène en cas de lésion. Cette exposition augmenterait le risque de formation du caillot. Le complexe bévacizumab/VEGF pourrait aussi entraîner une agrégation plaquettaire via activation de récepteurs plaquettaire les FC γ R2A provoquant la formation du thrombus. {43}

Différentes incidences sont retrouvées pour la survenue d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients traités par bévacizumab, allant de 5% {77} à 19% {50}. L'étude de Nalluri et al, rapporte un risque relatif de développer un évènement thromboembolique veineux sous bévacizumab de 1,33 (p<0,001) par rapport à une population contrôle. {60}. Cette augmentation de risque n'est cependant pas toujours significative. {78} {42}.

Les patients sous bévacizumab semblent avoir un risque de développer une thrombose artérielle significativement augmentée par rapport aux populations contrôles. {74} {81} {78}.

Cette complication vasculaire serait directement liée au traitement et non à la pathologie tumorale (gliome). {25}. Les incidences retrouvées dans la littérature vont de 3% {26} à 10% {19}. En ne considérant que les AVC ischémiques on retrouve également une incidence de 1,9%. {25}. Les patients à risques seraient les patients de plus de 75 ans, ceux aux antécédents artériels, les patients hypertendus, les patients avec un score ECOG supérieur à 2, et ceux ne recevant pas d'anti coagulation prophylactique durant l'administration de bévacizumab. {4}

Le bévacizumab causerait des dommages vasculaires en inhibant la survie et le renouvellement des cellules endothéliales en particulier dans les tissus où il existe une forte dépendance au VEGF, comme les muqueuses des voies respiratoires supérieures. {4}. Ces dommages provoqueraient des hémorragies cérébrales et systémiques. Ce mécanisme d'action expliquerait aussi les épistaxis fréquemment rencontrées lors de l'utilisation de bévacizumab. Cependant, certaines études attribuent plutôt les hémorragies intra cérébrales à l'évolution de la pathologie. {25} {30}, et sont retrouvées à des incidences allant de 1 à 3,8%. {26} {48} {98} {88} La revue de la littérature a permis de retrouver des incidences d'hémorragie de grade trois allant de 0 à 4% {49} {98} {52} {29} pour les patients recevant du bévacizumab. Différentes études retrouvent des risques d'hémorragies de grades trois significativement augmentés chez les patients sous bévacizumab par rapport à la population contrôle. Les risques relatifs vont de 1,60 {34} à 1,91 {36}. Les résultats ne sont cependant pas uniformes puisque l'étude d'Hurwitz et al, 2004, n'objective pas d'augmentation significative de taux d'hémorragies de grade trois chez les patients recevant du bévacizumab. {41}.

Le bévacizumab peut être utilisé de manière concomitante avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaire dans le but de diminuer le risque de développer une thrombose veineuse ou artérielle, malgré le risque hémorragique. Des études ont montré des augmentations significatives des hémorragies systémiques de haut grade et cérébrales, {64} chez les patients recevant du bévacizumab et des anticoagulants (warfarine et HBPM) à doses curatives. On retrouve également une augmentation significative de l'incidence d'hémorragies chez les patients recevant du bévacizumab et de l'aspirine. {78}. Cependant des résultats contraires sont retrouvés à la fois pour l'aspect veineux ({51} {32}) et artériel {33}. Une prophylaxie veineuse et artérielle reste préférable au niveau du bénéfice/risque associé, à la survenue d'un évènement thromboembolique. {4}.

La présence de métastases non traitées au niveau du système nerveux central constituait un critère d'exclusion des patients des études cliniques recevant du bévacizumab. Cependant, les

patients avec des métastases cérébrales traitées par bévacicumab auraient un faible risque de développer une hémorragie intracérébrale. En effet, aucun des 115 patients de l'essai AVF3752g atteints de cancer du poumon non à petite cellule, métastasé au cerveau et traités par bévacicumab n'a développé d'hémorragie cérébrale de grade supérieur à deux {87}. Une méta-analyse de 13 essais randomisés conclut également que l'utilisation des agents anti VEGF/VEGFR serait sûre chez les patients atteints de métastases cérébrales. En effet, ces patients ont eu un risque similaire de développer une hémorragie cérébrale de haut grade indépendamment du bévacicumab. 0,9% pour les patients traités par bévacicumab versus 0,8% pour les patients traités par d'autres cytotoxiques {6}. Une exception peut être faite pour les tumeurs à haut risque hémorragique comme les mélanomes ou les choriocarcinomes.

4^{ème} partie : Bévacizumab et évènements vasculaires,
état des lieux au sein de l'unité de neurooncologie au
CHU de Nancy

1. Objectif

La littérature, suggère l'existence d'un lien de causalité entre les tumeurs cérébrales et la survenue d'évènements vasculaires, de même que le bévacizumab qui est utilisé dans la prise en charge de ces tumeurs serait à l'origine de complications vasculaires. L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux au sein de l'unité de neuro-oncologie à propos de l'utilisation du bévacizumab et l'analyse de la survenue d'évènements vasculaires.

2. Matériel et méthode

2.1. Matériel

- Le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering)

Au CHU de Nancy, le circuit des chimiothérapies est informatisé, c'est le logiciel CHIMIO® qui est utilisé. Une requête sur ce logiciel nous a permis d'identifier les patients ayant reçu du bévacizumab, les doses de bévacizumab reçues et les dates de traitement.

- Le logiciel SUSIE v4® (Omnis)

SUSIE v4® est un logiciel de gestion des dossiers médicaux des patients. On peut y retrouver les comptes rendus des différentes consultations, les dossiers médicaux, etc. Il a permis de recueillir les données administratives (état civil) et médicales des patients : histoire de la maladie, évolution, traitements antérieurs, impact des différents traitements.

2.2. Méthode et patients

2.2.1. Date et lieu de l'étude

Le travail du recueil des données s'est écoulé du 1^{er} janvier et le 30 novembre 2011 à l'unité de Neuro-oncologie du CHU de Nancy.

2.2.2. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans ce travail sont ceux qui ont été traités par bévacizumab entre juin 2007 et février 2011 et dont le diagnostic de glioblastome a été retenu (biopsie et/ou chirurgie), au total 109 patients ont été identifiés.

2.2.3. Exploitation des données recueillies

Afin d'ordonner le recueil des données médicales des patients, nous avons élaboré une fiche de recueil standard (cf. annexe 1) qui a permis de faciliter l'exploitation des éléments recueillis. Les principaux items de cette fiche retracent l'histoire de la maladie, l'historique thérapeutique des patients, et la survie globale. Nous nous sommes également intéressés au traitement par bévacizumab et notamment la dose reçue, la durée de traitement, les éléments d'imagerie permettant d'évaluer l'évolution de la pathologie, la survenue d'évènements vasculaires et leur prophylaxie.

3. Résultats

3.1. Description de la population

Entre juin 2007 et février 2011, 109 patients atteints de glioblastome ont été traités par bévacizumab. Parmi ces patients, 67 sont des hommes (61%), et 42 sont des femmes (39%) comme le montre la figure 3. L'âge moyen de la population au moment de la première administration de bévacizumab est de 56,3 ans.

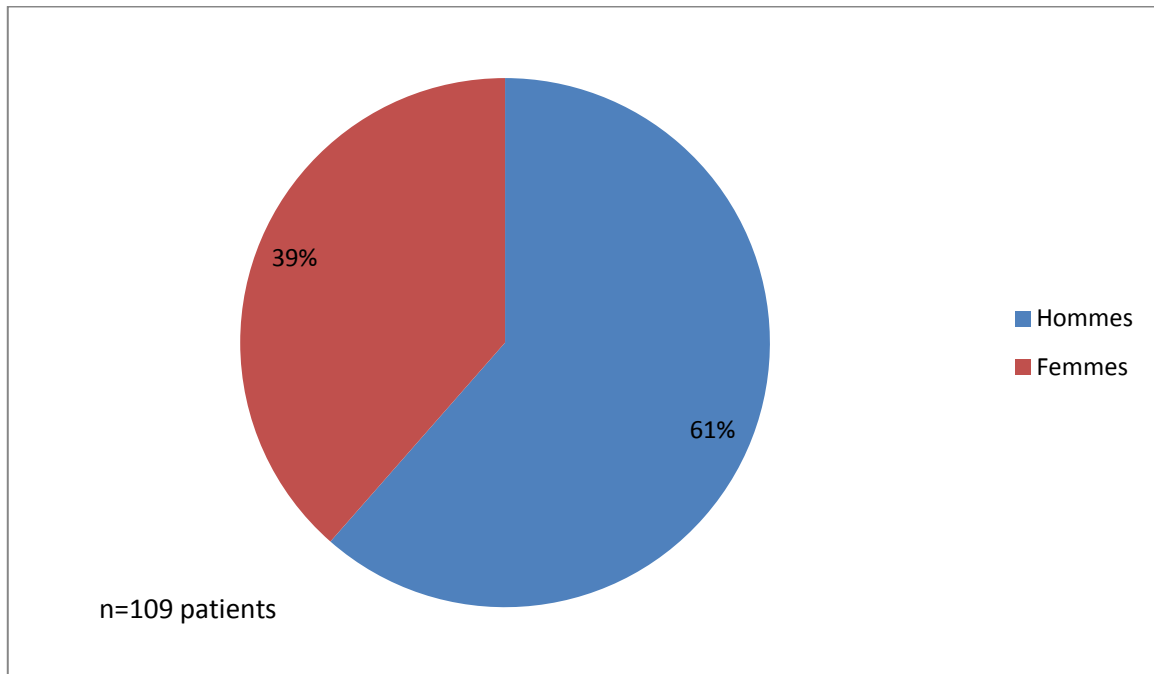


Figure 3 : Répartition homme/femme chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

3.2. Stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab

Suite à une première intervention chirurgicale les patients ont été traités de différentes façons, comme le montre la figure 3.

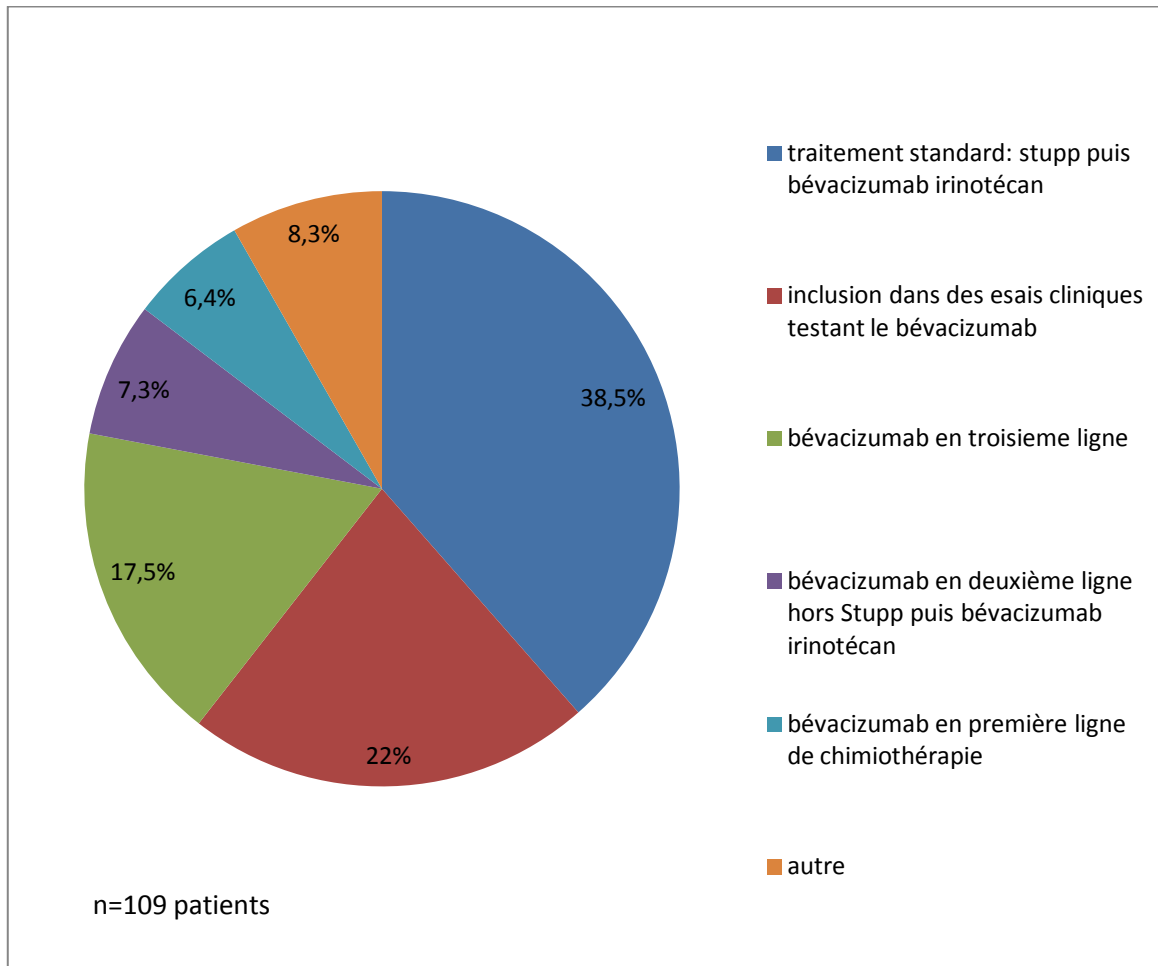


Figure 4 : Place du bévacizumab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de glioblastome.

La consultation des dossiers patients a révélé une grande hétérogénéité dans la prise en charge, en effet, dans un premier temps les patients ont tous subi une intervention chirurgicale (biopsie, exérèse complète ou non), puis selon les cas, certains ont bénéficié du schéma Stupp (42/109) {89}, d'autres ont été inclus dans des essais cliniques ou ont reçu une chimiothérapie à base de bévacizumab/irinotécan....

3.3 Les évènements vasculaires

Sur les 109 patients, 25 (soit 22,93%) ont présenté un, ou plusieurs évènements vasculaires comme le montre la figure 5.

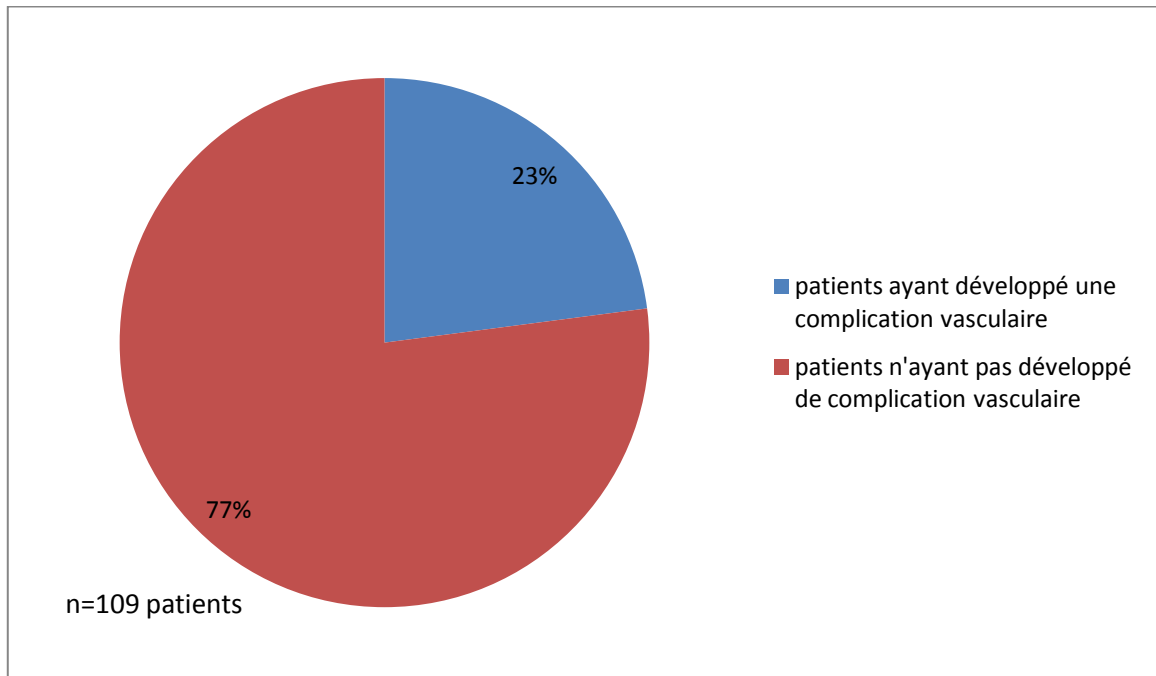


Figure 5 : Les complications vasculaires chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Ces évènements se répartissent comme le montre la figure 6.

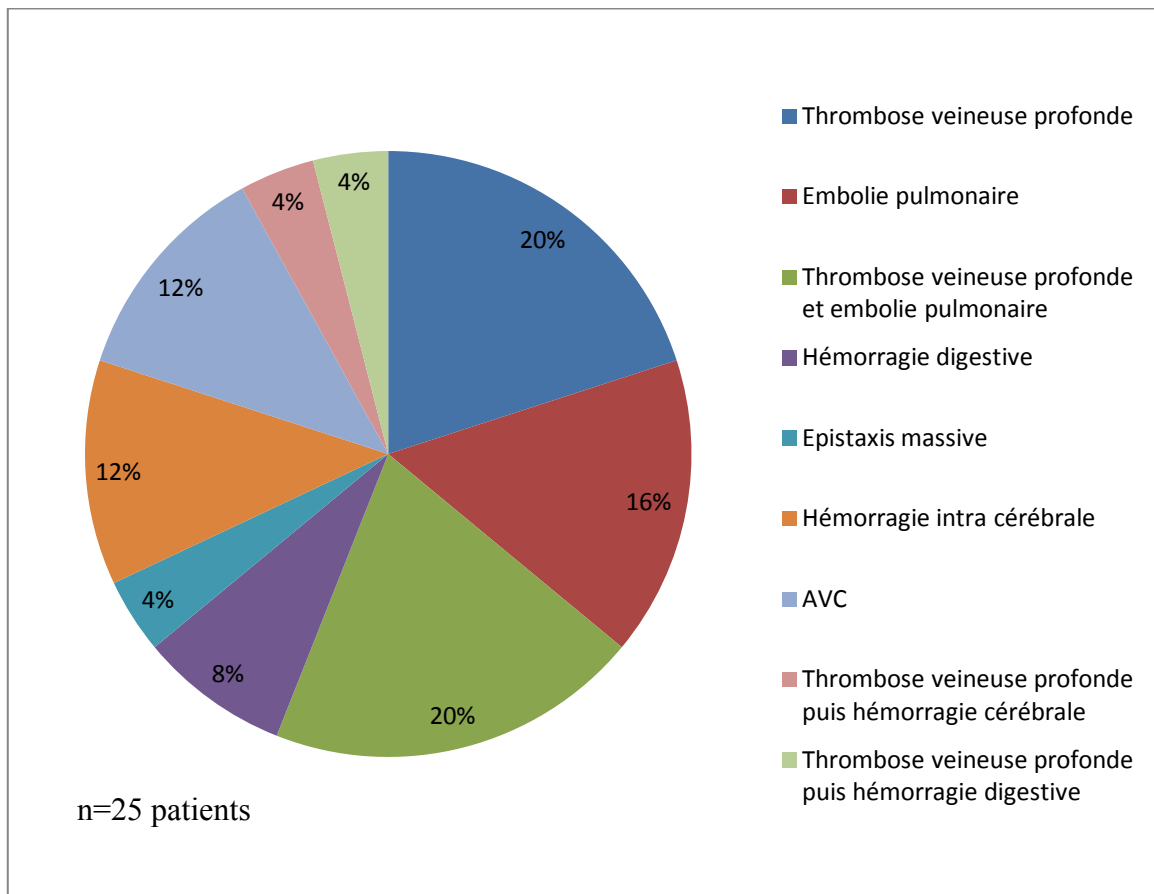


Figure 6 : Les évènements vasculaires survenus chez les patients atteints de glioblastome, et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Chez les patients ayant développé une complication vasculaire, 17/25 étaient traités par l'association bévacizumab/irinotécan, un patient était traité par bévacizumab/étoposide, un autre par bévacizumab/fotémustine, quatre étaient inclus dans l'essai AVAGLIO (laboratoires Roche®) et deux dans l'essai TEMAVIR (PHRC centre Georges François Leclerc, Dijon).

3.4. Analyse des traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab.

Avant la survenue des évènements vasculaires 10/25 patients avaient un traitement prophylactique veineux ou artériel qui se répartit comme le montre la figure 7.

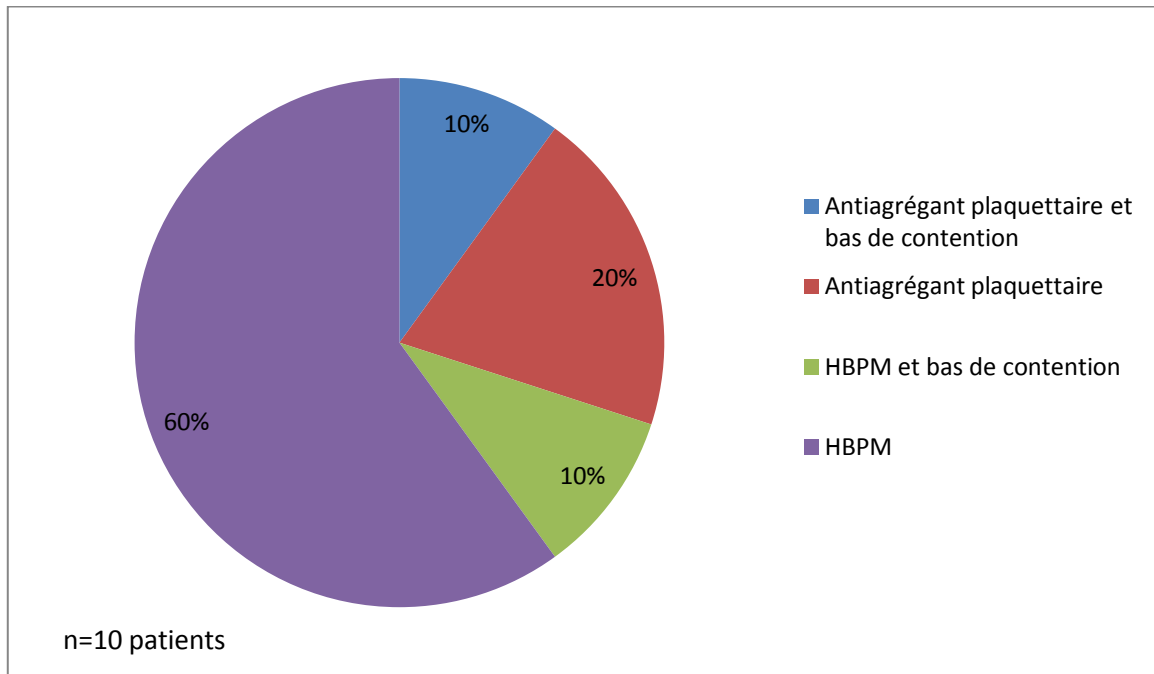


Figure 7 : Analyse des traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et développé des évènements vasculaires. (Le détail des traitements se trouve en annexe 2)

Sur les 84 patients n'ayant pas développé de complications vasculaires, 20 ont reçu une prophylaxie de manière concomitante à l'administration de bévacizumab. Une prophylaxie veineuse à base d'HBPM a été administrée à 19 patients et un patient a reçu une prophylaxie artérielle à base d'antiagrégant plaquettaire. (cf. figure 8)

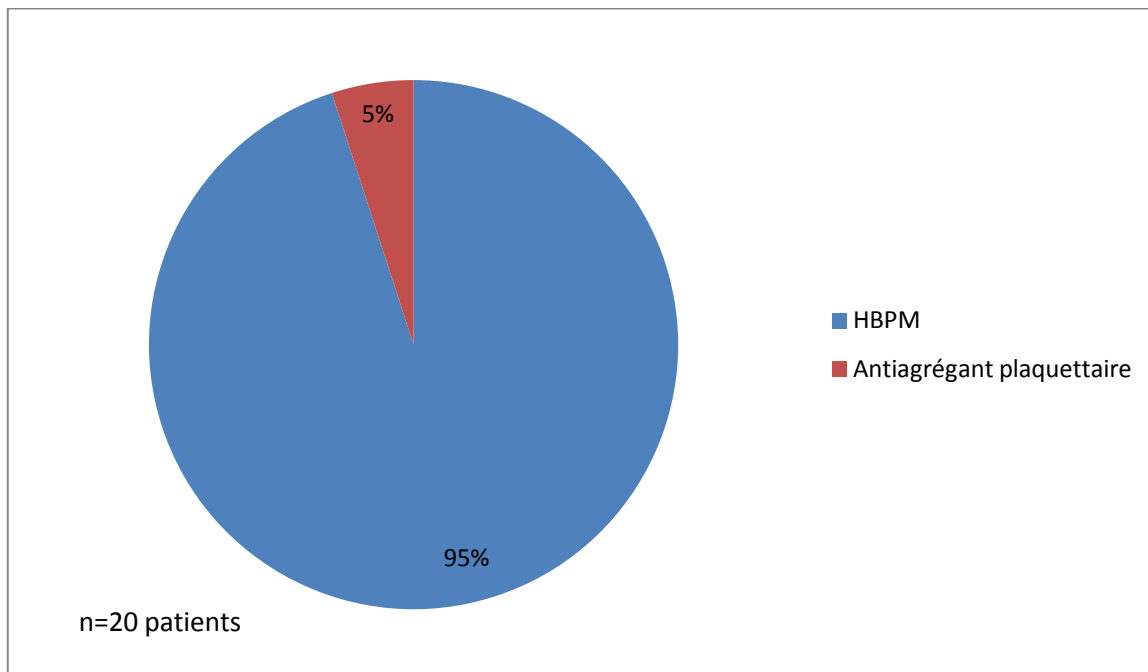


Figure 8 : Les différents traitements prophylactiques des évènements vasculaires chez les patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et n'ayant pas développé de complications vasculaires. (Le détail des traitements se trouve en annexe 3)

Si on analyse la population ayant un traitement prophylactique veineux (soit 27 /109), 11,11% (3/27) ont développé une complication thromboembolique veineuse. Chez les patients ne recevant pas de prophylaxie veineuse (soit 82/109) ce type de complication est apparu dans 15,85%(13/82) des cas.

Chez les patients n'ayant reçu ni d'HBPM, ni de fondaparinux, ni d'antiagrégant plaquettaire (soit 67/109), l'incidence des complications hémorragiques (intra tumorale et de grade supérieur à trois) est de 3%(2/67). Ce taux augmente à 11,11%(3/27) chez les patients recevant une prophylaxie veineuse (soit 27/109). Enfin, 22,22% (2/9) des patients recevant une anti coagulation curative concomitante ont développé une complication hémorragique.

3.5. Prise en charge des évènements vasculaires

Nous séparerons dans ce qui suit la prise en charge des évènements veineux, artériels et hémorragiques.

- La prise en charge des évènements thrombotiques veineux a consisté en l'administration d'HBPM, d'AVK en première intention, ou encore de fondaparinux relayée ou non par AVK. Pour trois patients les données concernant leur traitement étaient manquantes. La figure 9 montre la répartition de ces traitements.

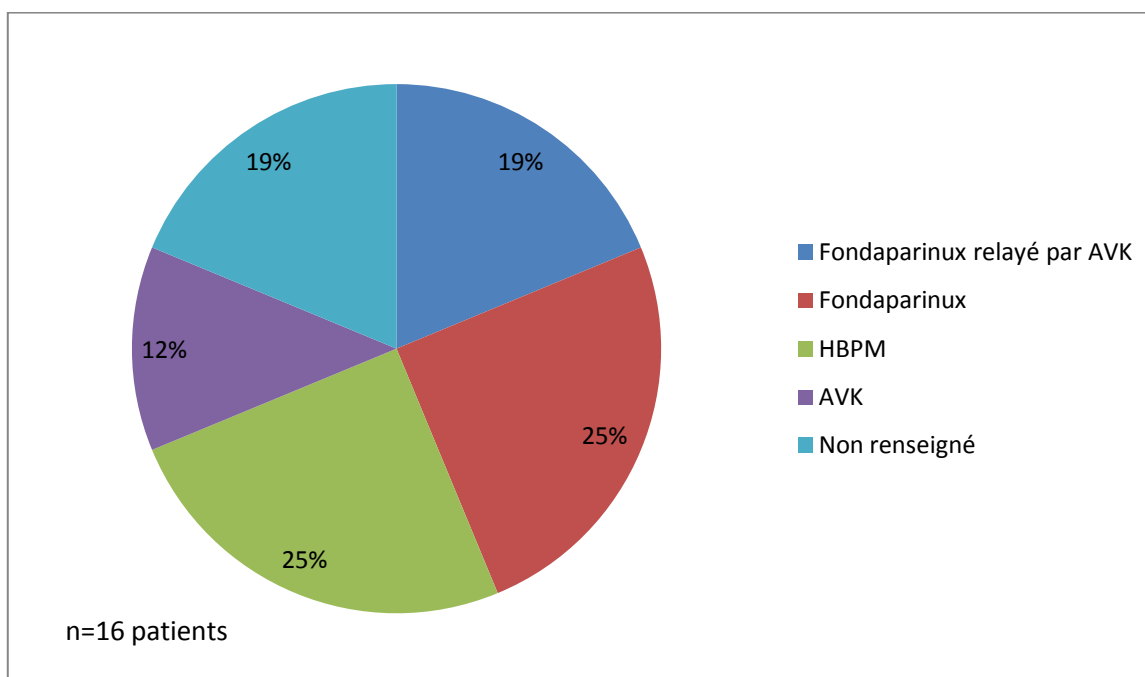


Figure 9 : Prise en charge des complications veineuses chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab entre juin 2007 et février 2011. (Le détail des molécules utilisées se trouve en annexe 4)

- Les données concernant la prise en charge des complications artérielles et des hémorragies intra cérébrales de notre série sont manquantes.
- L'épistaxis massive ayant entraîné l'arrêt du bévacizumab a été traitée par transfusion d'hémoglobine. Une des deux hémorragies digestives de la série a été contrôlée par un geste hémostatique (coagulation per endoscopique), l'autre patient a bénéficié d'une transfusion. Les données concernant la prise en charge du dernier patient ayant développé une hémorragie digestive sont manquantes.

3.6. Délai moyen de survenue des évènements vasculaires après l'introduction de bévacizumab

Les complications vasculaires se sont produites en moyenne 103,48 jours après la première administration de bévacizumab.

3.7. Circonstances de découverte des complications vasculaires

- Pour les événements veineux, les EP ont été révélées par la clinique pour cinq patients. En effet, les patients ont présenté des dyspnées, des douleurs thoraciques et des pertes de connaissances. Des examens complémentaires ont ensuite confirmé l'embolie. Le scanner a aussi été un moyen diagnostique utilisé pour deux patients. Pour les neuf autres patients ayant développé des complications thromboemboliques veineuses les circonstances de découverte sont inconnues.
- Concernant les événements artériels, deux AVC ont été découverts lors d'un IRM, alors qu'un autre s'est manifesté par une hémiplégie.
- Enfin, s'agissant des hémorragies, une hémorragie digestive s'est manifestée par un saignement digestif, une autre par un choc hypovolémique. Pour un patient, la circonstance de découverte de l'hémorragie digestive est inconnue. Une épistaxis massive a entraîné l'interruption du bévacizumab. Deux hémorragies intra cérébrales ont été découvertes lors d'un IRM, et une lors d'un scanner. Les données sont manquantes pour un patient.

3.8. Evolution clinique des patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab et ayant développé des complications vasculaires

Dans ce qui suit nous séparerons l'évolution des patients ayant développé des complications veineuses, artérielles et hémorragiques.

Les évolutions cliniques des complications veineuses se répartissent comme le montre la figure 10.

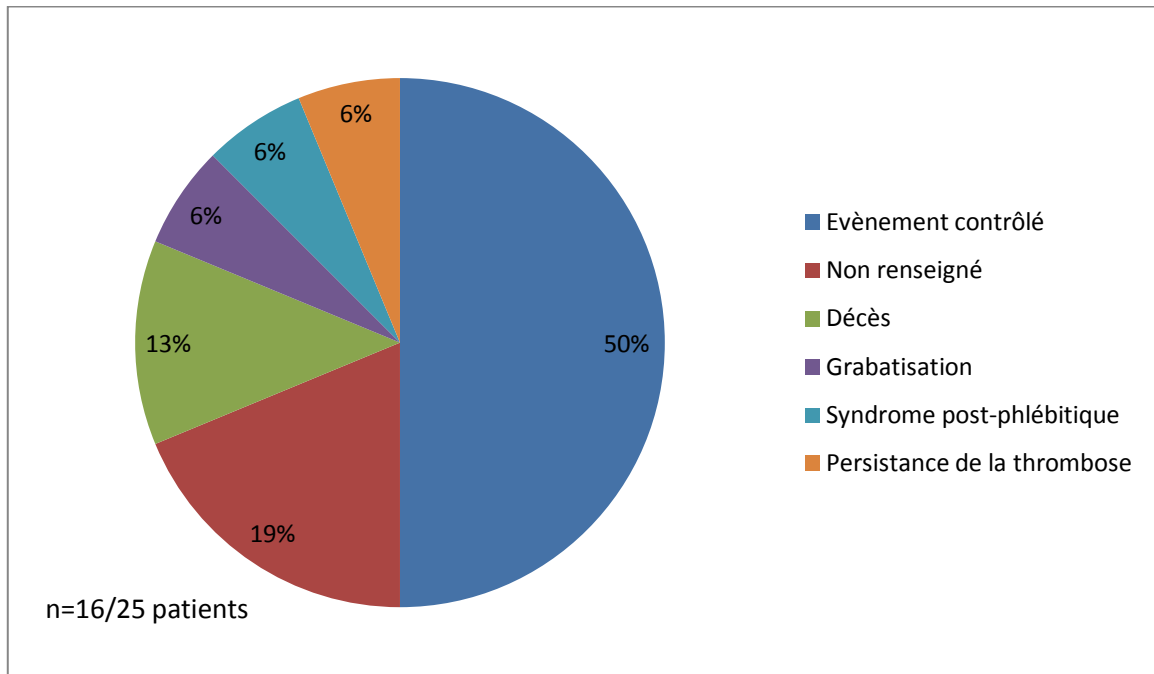


Figure 10 : Evolution clinique des patients atteints de glioblastome, ayant reçu du bévacizumab et développé des complications thromboemboliques veineuses.

- Les AVC ont entraîné le décès d'un patient. Les données sont manquantes pour l'évolution des deux autres AVC.
- Les hémorragies digestives ont été contrôlées chez deux patients. Pour le dernier cas l'évolution est inconnue. L'épistaxis massive a été soignée. Les hémorragies intra cérébrales ont entraîné la dégradation et la mort d'un patient. Leur évolution est inconnue dans les trois autres cas.

3.9. Taux de mortalité des patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab

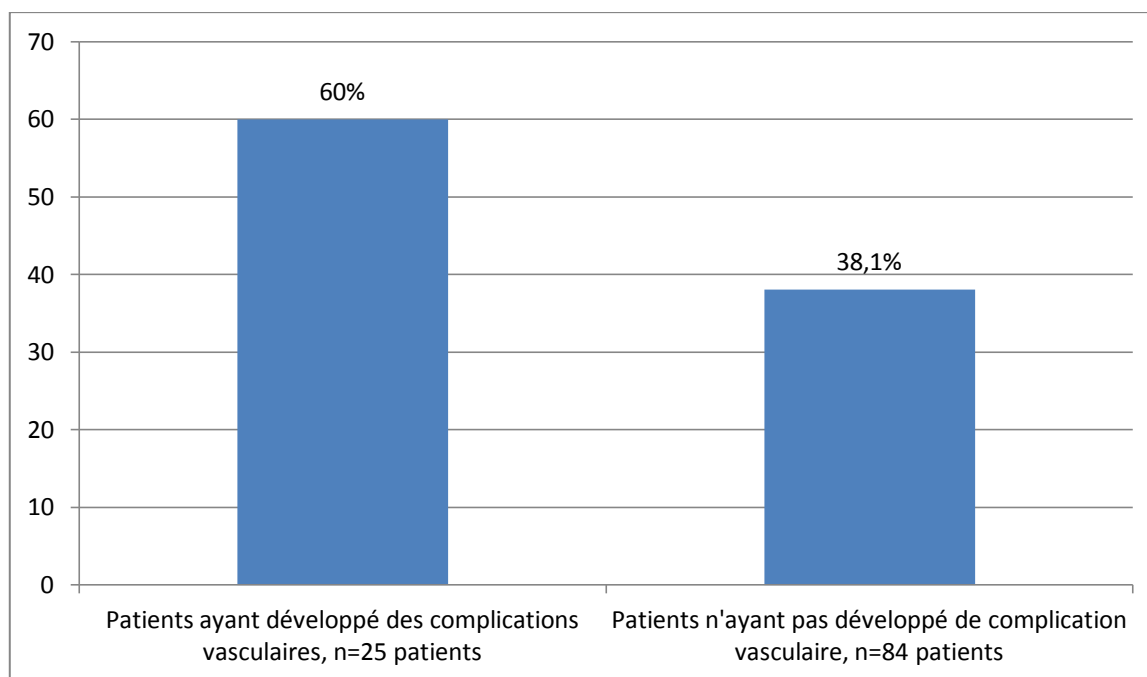


Figure 11 : Mortalité chez les patients atteints de glioblastome ayant reçu du bévacizumab en fonction de la survenue ou non d'une complication vasculaire.

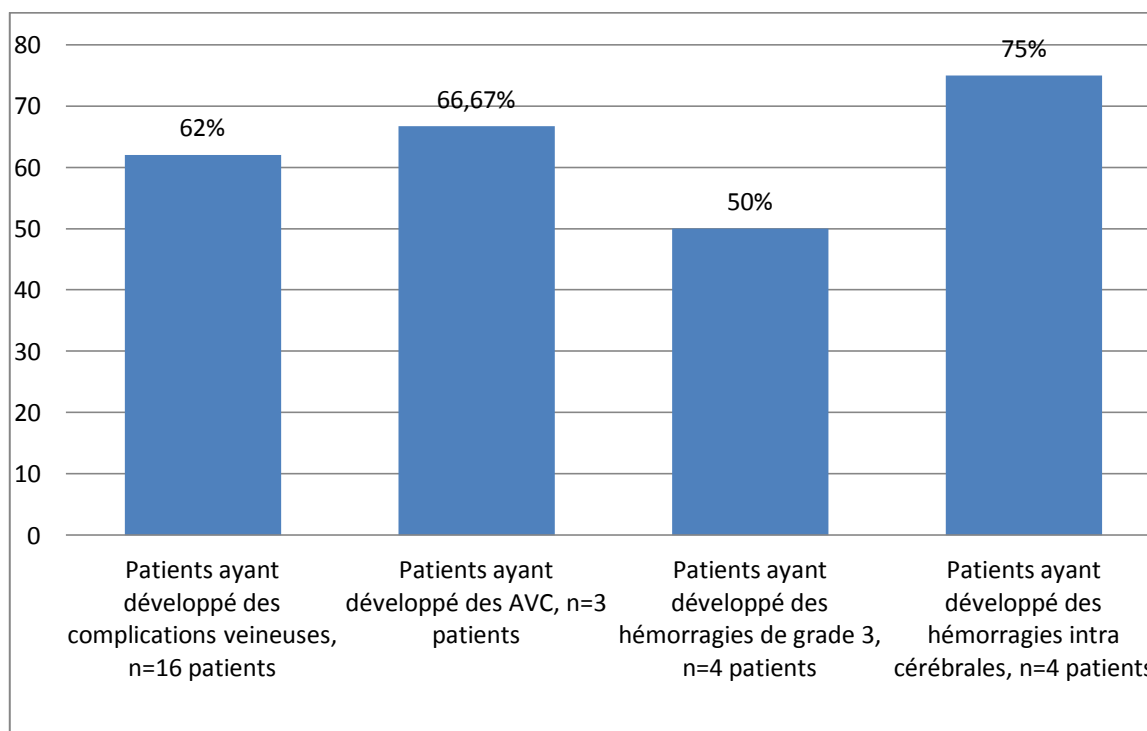


Figure 12 : Mortalité chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab en fonction des différentes complications vasculaires développées.

Comme le montre la figure 12, 62% (10/16) des patients ayant développé un évènement thromboembolique veineux sont décédés. Chez les patients ayant développé un AVC 66,67% (2/3) sont décédés. L'incidence des décès retrouvés chez les patients ayant développé une hémorragie de grade 3 est de 50% (2/4). Chez les patients ayant développé une hémorragie intra tumorale le taux de mortalité est de 75% (3/4). Comme le montre la figure 11, le taux de mortalité chez les patients ayant développé une complication vasculaire est de 60% versus 38,1% dans la population n'en ayant pas développé. Les taux calculés correspondent à la mortalité durant la période de l'étude.

3.10. Survie globale des patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab

Les patients ayant développé des complications vasculaires ont une survie globale de 425 jours versus 537 jours pour ceux n'ayant pas développé de complications. Les complications vasculaires semblent diminuer l'espérance de vie.

3.11. Alitement et développement d'un évènement thromboembolique veineux

Dans la population des sujets ayant développé une complication, deux patients étaient alités en permanence dont un a développé une embolie pulmonaire sept jours après la dernière administration de bévacizumab, malgré une prophylaxie par HBPM.

4. Discussion

Le tableau ci-dessous est une synthèse qui permet de comparer le taux d'évènements vasculaires survenus dans la population de notre étude versus les données de la littérature.

Tableau III : Incidence des évènements vasculaires chez les patients traités par bévacizumab, comparatif cohorte CHU de Nancy / données de la littérature.

	Notre population	Littérature
Incidence des évènements thromboemboliques veineux	14,7%	- 11,9% population bévacizumab vs 6,3% population contrôle. Risque relatif de 1,33% (p<0,001) {60}. - De 5 à 19% {77} {50}.
Incidence des évènements thromboemboliques artériels	2,75%	- 3,3% population bévacizumab versus 2% population contrôle. Le risque relatif de développer un évènement thromboembolique artériel est de 1,44. (p=0,013). {74} - De 3% à 10%. {26} {19} - 1,9% pour les AVC ischémiques {25}
Incidence des hémorragies de grade 3	3,67%	De 0 à 4 % {49} {98} {52} {29}.
Incidence des hémorragies intra cérébrales	3,67%	De 1 à 3,8% {98} {88} {48} {26}

Les résultats de notre série sont en adéquation avec les données de la littérature. En effet, le taux des évènements thromboemboliques veineux, artériels et des évènements hémorragiques sont équivalents.

4.1. Evènements thromboemboliques veineux

4.1.1. Incidence des complications thromboemboliques veineuses

Les accidents thromboemboliques veineux considérés dans notre étude regroupent les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires. L'incidence de ces complications dans notre série est de 14,7% (16/109). Elle se situe dans l'intervalle que la littérature a permis de définir soit 5 à 19%. {77} {50}.

Chez les patients souffrant de gliome l'incidence des évènements thromboemboliques est de 24 à 30% {67}. Le cancer lui-même représente un facteur de risque de thrombose veineuse. Ce risque est maximal durant les six premières semaines suivant l'intervention chirurgicale. {54}. Une étude chez des patients recevant du bévacizumab associé à d'autres cytotoxiques versus autres cytotoxiques seuls a mis en évidence un risque relatif de 1,33

($p < 0,001$) de développer une complication thromboembolique veineuse. {60}. Cependant, tous les travaux publiés sur la relation bévacizumab/événement thromboembolique ne s'accordent pas. En effet, les travaux d'Hurwitz {42} et ceux de Scappaticci {78} laissent penser que le bévacizumab n'augmenterait pas significativement l'incidence des complications thromboemboliques veineuses. Il est difficile d'imputer la survenue d'évènements thromboemboliques veineux au glioblastome ou à l'administration de bévacizumab.

4.1.2. Complications thromboemboliques veineuses et comorbidité

Ces complications semblent être un facteur de comorbidité puisque durant la période de notre étude, 62,5% (10/16) des patients ayant développé une complication thromboembolique veineuse sont décédés versus 38,1% des patients n'ayant pas développé de complications vasculaires.

4.1.3. Mode de révélation et biologie des événements thromboemboliques veineux

Les embolies pulmonaires se sont révélées par la clinique. Les patients ont, en effet, présenté des dyspnées, des douleurs thoraciques, et des pertes de connaissance. Des examens complémentaires ont ensuite confirmé l'embolie. Des scanners ont également permis de diagnostiquer ces complications. Les dossiers patients n'étaient pas assez explicites et n'ont pas permis de relever les circonstances de découverte des thromboses veineuses profondes. D'autre part, différents biomarqueurs seraient prédictifs d'une thrombose veineuse profonde. Il s'agit du taux de D-dimères, de protéine C réactives, ou encore de P-sélectines. Le taux physiologique de D-dimères est de 0,72 mg/l {102}. Nous ne pouvons cependant pas conclure que ce taux de D-dimères est la valeur seuil prédictive, car différents auteurs rapportent des taux de D-dimères supérieurs à 0,72mg/l chez des patients n'ayant pas développé de thrombose veineuse profonde. {73} {75}. Les P-sélectines auraient un taux significativement différent chez les patients atteints de thromboses veineuses profondes. Différents taux sont retrouvés dans les travaux réalisés à ce sujet : 87,3ng/ml vs 53,4ng/ml ($p < 0,0001$) {73}, 98ng/ml vs 55ng/ml ($p < 0,01$) {75}. Les taux de protéine C réactive sont aussi significativement différents chez les patients atteints de thromboses veineuses profondes par

rapport aux sujets sains : 2,1µg/ml vs 0,8 µg/ml ($p<0,0005$) {73}. Ces biomarqueurs pourraient être dosés en complément des signes cliniques et des autres examens pour anticiper les évènements thromboemboliques. {102}

4.1.4. Prophylaxie des complications thromboemboliques veineuses chez les patients atteints de glioblastome et ayant reçu du bévacizumab

Dans notre série, chez les patients recevant une prophylaxie veineuse l'incidence des complications thromboemboliques veineuses est de 11,11%, contre 15,85% chez ceux n'en recevant pas. La prophylaxie semble avoir un intérêt bien que nous ne puissions pas conclure que cette différence soit significative.

Dans notre série, 11,11% des patients recevant une prophylaxie concomitante veineuse ont développé un évènement hémorragique versus 3% chez les patients n'ayant reçu ni d'anticoagulant ni d'antiagrégant plaquettaire. L'incidence est de 22,22% chez les patients ayant reçu une anti coagulation curative concomitante. Comme dit précédemment, nous ne pouvons pas conclure que ces différences sont significatives. Une étude montre une augmentation significative de l'incidence des hémorragies de grade supérieur à trois et intra tumorales sous anticoagulants à dose curative, chez les patients traités par bévacizumab. {64}. Cependant, d'autres articles ne retrouvent pas cette augmentation significative. {51} {32}. Il persiste un risque de saignement, le risque zéro n'existant pas, mais les anticoagulants doivent être utilisés car le bénéfice risque est généralement en faveur de l'anti coagulation par rapport à la thrombose. {51}.

4.1.5. Conduite à tenir en cas de survenue d'évènements thromboemboliques veineux sous bévacizumab.

En cas de thrombose veineuse, le bévacizumab sera suspendu deux à trois semaines puis repris après anti coagulation efficace, quand la preuve de la guérison de la thrombose est apportée. {57} {24} {4}. Le bévacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant des évènements thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital, notamment une embolie pulmonaire. Les patients présentant d'autres évènements thromboemboliques doivent être étroitement surveillés {3}. Les traitements recommandés sont les traitements

anticoagulants standards. Il n'y a pas d'étude comparative d'efficacité entre la warfarine et les héparines de bas poids moléculaire, mais l'utilisation de ces dernières est plus répandue car il n'existe pas d'interaction avec d'autres médicaments ni avec l'alimentation contrairement aux AVK. {4}

Un référentiel pour l'anti coagulation prophylactique et curative chez le patient atteint de cancer est détaillé dans la troisième partie, page 56. {1}. Ce référentiel peut être utilisé chez les patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab.

4.1.6. Délai moyen de survenue des complications thromboemboliques veineuses

Dans notre série le délai moyen de survenue des complications veineuses est de 126 jours. Trois patients n'étaient plus sous bévacizumab au moment de leur complication. Le premier patient avait reçu sa dernière cure sept jours avant, et les deux autres n'en recevaient plus depuis au moins huit mois. Ces délais rendent le bévacizumab difficilement imputable. Le reste des patients était encore sous traitement.

4.2. Evènements thromboemboliques artériels

4.2.1. Incidence des complications thromboemboliques artérielles

Les évènements thromboemboliques artériels retrouvés dans notre population sont les AVC ischémiques. L'incidence de ce type de complication est de 2,75% (3/09). Ce résultat est proche de l'intervalle retrouvé dans la littérature, qui est de 3 à 10%. {26} {19}. Le bévacizumab semble augmenter significativement le risque de développer cette complication par rapport à la population contrôle comme en témoignent les résultats de la littérature : RR=1,44 (p=0,013) {74}, RR=1,43 (p=0,07) {81}, HR=2 (p=0,031) {78}. Ces complications seraient liées au traitement anti angiogénique plutôt qu'à la pathologie car les thromboses artérielles sont peu fréquentes chez les patients atteints de gliomes malins. {4}, {25}.

4.2.2. Complications thromboemboliques artérielles et comorbidité

Dans notre série ces complications sont un facteur de comorbidité important puisque 66,67% (2/3) des patients ayant développé un AVC ischémique sont décédés versus 38,1% chez les patients n'ayant pas développé de complication vasculaire.

4.2.3. Mode de révélation et biologie des complications thromboemboliques artérielles

Des IRM et des hémiplésies ont permis de découvrir les AVC ischémiques de notre série. Certains biomarqueurs pourraient être utilisés car ils ont des taux significativement différents chez les patients sains et chez les patients atteints d'AVC. Ainsi, des taux de protéine C réactive supérieurs à 20 mg/l ($p=0,02$) {39}, de peptides cérébraux natriurétiques supérieurs à 76pg/ml ($p<0,001$) {59}, et de D-dimères supérieurs à 0,96 μ g/ml ($p=0,001$) {59} seraient prédictifs d'évènement thrombotiques artériels.

4.2.4. Prophylaxie des évènements thromboemboliques artériels chez les patients sous bévacizumab

La prophylaxie de ces évènements consiste en l'administration d'antiagrégants plaquettaires. Dans notre série, un des quatre patients recevant de l'acide acétyle salicylique a développé une complication hémorragique. Dans la littérature, des résultats contradictoires sont retrouvés. L'utilisation concomitante de bévacizumab et d'antiagrégant plaquettaire augmenterait le risque hémorragique, mais diminuerait celui de thromboses artérielles. {78}. Cette augmentation du risque hémorragique n'est pas toujours constatée, l'administration concomitante d'acide acétyle salicylique et de bévacizumab serait même bénéfique chez les patients à risque d'après différents articles. {33} {91}. Les facteurs de risque de développer une thrombose artérielle sont un âge supérieur à 75 ans, une hypertension, des antécédents artériels, le fait de ne pas recevoir d'anti coagulation durant l'administration de bévacizumab et un score ECOG Eastern Cooperative Oncology Group supérieur à 2. {4}. Le contrôle des facteurs de risques tel que le tabac et le diabète fait également partie de la prophylaxie.

4.2.5. Conduite à tenir en cas de survenue d'AVC ischémique sous bévacizumab

La survenue de cette complication impose l'arrêt définitif du bévacizumab. {3}. Le traitement repose sur l'administration d'antiagrégant plaquettaire. L'utilisation de thrombolytiques est contre indiquée chez les patients atteints de tumeurs cérébrales. {95}

4.2.6. Délai moyen de survenue des AVC ischémiques

Dans notre étude, le délai moyen de survenue est de 96 jours. Sur ces trois patients un ne recevait plus de bévacizumab depuis plusieurs mois. Dans son cas le bévacizumab peut difficilement être imputé.

4.3. Evènements hémorragiques de grade 3

4.3.1. Incidence des complications hémorragiques de grade 3

Les évènements hémorragiques retrouvés dans notre série sont une épistaxis grave et des hémorragies digestives. Ces hémorragies sont considérées comme étant de grade 3. L'incidence de ces évènements est de 3,67%, ce qui correspond à l'intervalle retrouvé dans la littérature qui est de 0 à 4%. {49} {52} {29} {98}

La littérature montre une augmentation significative du risque d'hémorragie pour les patients sous bévacizumab, avec des risques relatifs allant de 1,60 (p, non précisé) {34} à 1,91 (p non précisé) {36}. Une autre étude ne retrouve cependant pas d'augmentation significative de ce risque. {41}

Les hémorragies systémiques de grade 3 seraient plutôt liées au traitement anti angiogénique. {25}. Les épistaxis sont des complications retrouvées chez les patients sous bévacizumab tout comme les hémorragies digestives. {4}. La littérature n'a pas permis de retrouver de lien de causalité entre les glioblastomes et ces hémorragies.

4.3.2. Hémorragie de grade 3 et comorbidité

Dans notre série, les hémorragies de grade 3 représentent un facteur de comorbidité puisque 50% (2/4) des patients ayant développé une hémorragie de grade supérieur à 3 sont décédés versus 38,1% chez les patients n'ayant pas développé de complication vasculaire.

4.3.3. Mode de révélation et biologie des hémorragies de grade 3

Dans notre série, les hémorragies de grade trois se sont manifestées par des saignements ou encore un choc hypovolémique. La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver des biomarqueurs prédictifs de ces complications.

4.3.4. Prophylaxie des hémorragies de grade 3 chez les patients traités par bévacizumab

La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver de recommandations prophylactiques pour ces complications vasculaires.

L'utilisation d'anticoagulants ou d'aspirine de manière concomitante au bévacizumab n'augmenterait pas le risque de saignement. {51}, {33}. Cependant, dans notre série, les trois patients ayant développé une hémorragie digestive recevaient un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire. Notre effectif est cependant trop réduit pour établir une conclusion. De plus, notre étude a ses limites puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et non randomisée.

4.3.5. Conduite à tenir en cas de survenue d'hémorragie de grade 3 sous bévacizumab

La survenue de ce type de complication constitue une contre indication pour la poursuite du traitement par bévacizumab. {3}. Le traitement des hémorragies systémiques de grade 3 repose sur une transfusion et une hémostase du site hémorragique. {61}

4.3.6. Délai moyen de survenue des hémorragies de grade supérieur à 3

Dans notre série le délai moyen d'apparition de ces évènements est de 52,5 jours. Tous les patients recevaient des cures de bévacizumab et d'irinotécan.

4.4. Hémorragies intracérébrales

4.4.1. Incidence des hémorragies intracérébrales

L'incidence des hémorragies intra cérébrales dans notre série est de 3,67%. Ce résultat est comparable avec les données de la littérature, qui est de 1 à 3,8%. {48} {98} {88} {26}

La revue de la littérature montre que chez les patients recevant du bévacizumab, les hémorragies intra cérébrales seraient plutôt la cause d'une évolution de la pathologie tumorale. L'incidence de ces évènements hémorragiques intra cérébraux chez les patients atteints de tumeur cérébrale est de 1,7 à 9,6% {80}. Il est difficile d'attribuer cette complication au traitement ou à la pathologie.

4.4.2. Hémorragie cérébrale et comorbidité

Cette complication constitue un facteur de comorbidité important chez les patients puisque 75% (3/4) des patients ayant développé une hémorragie intra cérébrale sont décédés durant la période de l'étude versus 38,1% chez les patients n'ayant pas développé de complication vasculaire.

4.4.3. Mode de révélation et biologie des hémorragies cérébrales

Dans notre série, la détection de ces évènements s'est faite par IRM ou scanner. La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver des biomarqueurs prédictifs de cette complication.

4.4.4. Prophylaxie des hémorragies cérébrales chez les patients traités par bévacizumab

La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver des recommandations pour la prophylaxie des hémorragies cérébrales, chez les patients traités par bévacizumab. L'utilisation d'anticoagulants ou d'aspirine de manière concomitante au bévacizumab n'augmenterait pas le risque de saignement. {51} {33}. Cependant, dans notre série 3/4 patients recevaient un traitement anticoagulant au moment de leur hémorragie intra cérébrale. Notre effectif est cependant trop réduit pour émettre une conclusion. De plus, notre étude a ses limites puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et non randomisée.

4.4.5. Conduite à tenir en cas de survenue d'hémorragie cérébrale sous bévacizumab

La survenue de ce type d'hémorragie constitue une contre indication à la poursuite du traitement par bévacizumab. {3}. De rares interventions chirurgicales sont réalisées (type craniectomies), et quand c'est le cas, l'intervention doit être le moins invasive possible en raison des troubles cicatriciels induits par le bévacizumab. {93}

4.4.6. Délai moyen de survenue des hémorragies cérébrales

Dans notre étude, le délai moyen de survenue de cette complication est de 70,75 jours pour les patients de notre série.

4.5. Conclusion

En conclusion, concernant les évènements vasculaires et leur prise en charge, nous pouvons dire que :

- Le bévacizumab semble augmenter le risque d'évènement thromboembolique veineux chez les patients atteints de glioblastome. Cependant, le glioblastome représentant également un facteur de risque, il est difficile d'imputer la survenue de cette

complication au seul bévacizumab. Une prophylaxie par HBPM, ou HNF en cas d'insuffisance rénale, et bas de compression, devrait être envisagée. Le traitement curatif repose également sur l'administration d'HBPM avec un relais ou non par AVK et des bas de compression.

- Le bévacizumab augmenterait également le risque de thrombose artérielle chez les patients atteints de glioblastome. La prophylaxie de cette complication consiste en l'administration d'antiagrégant plaquettaire et le contrôle des facteurs de risque. Pour les AVC ischémiques, les antiagrégants plaquettaires sont le seul traitement possible, car les thrombolytiques sont contre indiqués chez les patients atteints de tumeurs cérébrales.
- Enfin, le bévacizumab augmenterait le risque hémorragique systémique et cérébral chez les patients atteints de glioblastome. Il n'existe pas de prophylaxie pour ces évènements vasculaires. Les hémorragies systémiques de grade 3 doivent être traitées par transfusion et hémostase du site hémorragique. Pour les hémorragies cérébrales, de rares interventions chirurgicales sont réalisées en tentant d'être le moins invasives possible.

4.6. Les nouveaux anticoagulants : une nouvelle option prophylactique

La mise sur le marché de nouveaux anticoagulants comme le Xarelto® (rivaroxaban) et le Pradaxa® 110mg ou 150mg (dabigatran), est une option intéressante qui permettrait de faciliter la prophylaxie. Ces traitements sont des inhibiteurs directs (ils n'agissent pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitifs, réversibles et spécifiques du facteur Xa (rivaroxaban) et de la thrombine (dabigatran). Leur administration est d'autre part simplifiée par rapport aux anticoagulants injectables puisqu'ils ont une biodisponibilité par voie orale. Leurs avantages par rapport aux AVK sont les suivants :

- pas de contrôle biologique type INR nécessaires,
- activité non modifiée par la prise alimentaire,
- moins d'interactions médicamenteuses,
- durée d'action plus courte. La demi-vie du rivaroxaban est de 11h et celle du dabigatran est de 12 à 14 heures. Ceci est un avantage lorsqu'on désire arrêter le traitement et programmer une intervention chirurgicale, mais c'est un inconvénient en cas d'oubli.

Toutefois un des inconvénients de ces nouveaux anticoagulants est leur prix élevé. En effet, le coût d'un traitement journalier de rivaroxaban est de 7,07 euros. Celui du dabigatran 110mg est de 6,07 euros. Le coût journalier de l'énoxaparine 4000 UI antiXa est toutefois assez proche puisqu'il est de 7,20 euros. Les AVK sont toutefois nettement moins onéreux puisque le coût journalier de la fluindione est de 0,126 euros. {95}

Chez le patient de plus de 18 ans, le rivaroxaban et le dagibatran ont comme indication la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de pose d'une prothèse totale de la hanche ou du genou. Le dabigatran 150mg a d'autres indications comme la prévention des AVC ischémiques ou des accidents thromboemboliques systémiques chez le patient à risque. {95} Ce dernier aurait un intérêt particulier dans notre cas puisqu'au vu de nos résultats et de ceux de la littérature le bévacizumab augmenterait les risques de thrombose veineuse et artérielle.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour ces traitements. En cas de surdosage, l'utilisation de charbon actif peut être envisagée pour limiter l'absorption du médicament. Un traitement symptomatique doit être mis en place (compression mécanique, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine.) Si ces mesures ne suffisent pas, et que le saignement menace la vie du patient l'administration de facteur VIIa recombinant peut être recommandée. Un nouveau dosage et titrage du facteur VIIa recombinant doit être recommandé en fonction de la résorption du saignement. {95}

5. Conclusion

Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature. Des incidences similaires ont été en effet retrouvées pour les évènements vasculaires.

- Les évènements thromboemboliques veineux représentent une complication possible du bévacizumab. Il est cependant difficile d'attribuer cette complication à la pathologie ou au traitement par bévacizumab. Les complications veineuses doivent être traitées par une anti coagulation par HBPM, AVK et bas de contention. Ces anticoagulants pourraient être administrés de manière concomitante avec le bévacizumab. Même si le risque hémorragique persiste, le rapport bénéfice risque reste en faveur de l'anti coagulation. Un traitement prophylactique à base d'HBPM ou des nouveaux anticoagulants (rivaroxaban et dagibatran) peut être envisagé.

- Le bévacizumab augmenterait également l'incidence des thromboses artérielles. Selon la littérature cette complication serait plutôt due au traitement qu'au glioblastome. La prophylaxie reposera sur l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire comme l'acide acétylé salicylique. Ce dernier n'augmenterait pas le risque hémorragique et pourrait diminuer l'incidence des thromboses artérielles.
- Concernant les hémorragies systémiques de grade 3 et cérébrales aucun lien causal avec les glioblastomes n'a pu être retrouvé. Ces complications seraient liées au traitement par bévacizumab. En revanche, la littérature attribue plutôt les hémorragies intra cérébrales à l'évolution de la pathologie. Le traitement des hémorragies systémiques de grade 3 repose sur une transfusion et une hémostase du site hémorragique. Il n'existe pas de traitements pour les hémorragies cérébrales, hormis de rares interventions chirurgicales qui tenteront d'être le moins invasives possible. Il n'existe pas de recommandations prophylactiques pour les hémorragies.

Annexes

Annexe 1 : Grille de recueil utilisée lors de l'étude des patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab entre juin 2007 et février 2011.

Nom	
Prénom	
Numéro de dossier	
Date de naissance	
Sexe (Homme=1, Femme=2)	
Diagnostic principal	
Trouble neurologique avant le bévacizumab	
Chirurgie complète (1=où, 2=non)	
Historique médicamenteux avant le bévacizumab	
Nature du traitement par bévacizumab (seul, ou en association avec d'autres cytotoxiques)	
Date de début de traitement par bévacizumab	
Nombre de cures de bévacizumab reçues	
Date de fin de traitement par bévacizumab	
Dose cumulée de bévacizumab reçue par le patient	
Dose moyenne de bévacizumab reçue par le patient	
Après le bévacizumab (1=amélioration de l'état clinique, 2=nouvelle ligne de chimiothérapie, 3=arrêt de toute chimiothérapie ou non applicable)	
Survie 1=vivant, 2=mort	
Date de décès	
IRM à deux mois (1=stable, 2=progression de la tumeur, 3=régression de la tumeur, 4=non applicable)	
Développement d'une complication vasculaire	
Prophylaxie	
Le patient se déplaçait-il au moment de son traitement par bévacizumab ?	

Pour les patients ayant développé des complications vasculaires, d'autres informations ont été relevées :

- les circonstances de découverte des complications
- leur traitement
- et l'évolution des patients suite à ces complications.

Annexe 2 : Prophylaxie chez les patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab, ayant développé des complications vasculaires.

- Un patient a été traité par acide acétyle salicylique 160 avec des bas de contention
- Deux patients ont été traités par acide acétyle salicylique 75
- Un patient a été traité par enoxaparine 4000 UI antiXa et bas de contention
- Cinq patients ont été traités par enoxaparine 4000 UI antiXa une fois par jour
- Un patient a été traité par nadroparine 2850 UI antiXa une fois par jour instauré au début du traitement qui a développé une embolie pulmonaire.

Annexe 3 : Prophylaxie chez les patients atteints de glioblastome, traités par bévacizumab et n'ayant pas développé de complications vasculaires.

- 17 patients ont été traités par enoxaparine 4000 UI antiXa une fois par jour
- 1 a été traité par nadroparine 2850 UI antiXa une fois par jour
- 1 a été traité par daltéparine 5000 UI antiXa une fois par jour
- 1 a été traité par acide acétyle salicylique 160mg une fois par jour

Annexe 4 : Prise en charge des complications veineuses survenues chez les patients atteints de glioblastome traités par bévacizumab.

- Pour 2 patients le traitement n'a pas été renseigné
- 3 patients ont été traités par fondaparinux 7,5mg une fois par jour
- 1 patient a été traité par fondaparinux 7,5mg plusieurs injections quotidiennes
- 1 patient a été traité par fondaparinux 7,5mg une fois par jour puis un comprimé de fluindione par jour avec des bandes de contention
- 1 patient a été traité par fondaparinux 7,5mg une fois par jour puis un comprimé de warfarine par jour puis un comprimé de fluindione par jour
- 1 patient a été traité par fondaparinux 7,5mg une fois par jour puis fluindione (posologie non précisée)
- 1 patient a été traité par fluindione une fois par jour
- 1 patient a été traité par acénocoumarol 4mg (posologie non précisée)
- 2 patients ont été traités par énoxaparine 4000 UI antiXa une fois par jour
- 1 patient a été traité par énoxaparine 7000 UI antiXa une fois par jour puis relais par tinzaparine 14000 UI par jour
- 1 patient a été traité par tinzaparine 10000 UI antiXa une fois par jour

Bibliographie

- {1} AFSOS. (2012). *Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie*. Consulté le 14 Mai, 2012, sur ONCOLOR: <http://ftp.comm-sante.com>
- {2} AFSSAPS. (2009). *Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine*. Consulté le 21 Mars, 2012, sur www.afssaps.fr
- {3} AMM. (s.d.). *Résumé caractéristique du produit*. Consulté le 9 Mai, 2012, sur <http://www.ema.europa.eu>
- {4} ARMSTRONG, T., WEN, P., GILBERT, M., et al. (2012). Management of treatment-associated toxicities of anti-angiogenic therapy in patients with brain tumors. *Neuro-Oncol.*
- {5} AY, C., VORMITTAG, R., DUNKLER, D., et al. (2009). D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* , 4124-9.
- {6} BESSE, B., LASSERRE, S., COMPTON, P., et al. (2010). Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clinical Cancer Research* , 16(1):269-78.
- {7} BIGALKE, B., STELLOS, K., GEISLER, T., et al. (2010). Expression of platelet glycoprotein VI is associated with transient ischemic attack and stroke. *Eur J Neurol* , 17(1):111-7.
- {8} BOKSTEIN, F., SHPIGEL, S., et BLUMENTHAL, D. (2008). Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer* , 112(10):2267-73.
- {9} BRUGEROLLE, B. (1996). *Les accidents vasculaires cérébraux*. Consulté le 16 Mai, 2012, sur <http://www.med.univ-rennes1.fr>
- {10} CALLANQUIN, J., et LABRUDE, P. (2010). *Les orthèses de série, guide à l'usage des praticiens*. Paris: PARATHEMES.
- {11} CEMV. (2010). *Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)*. Consulté le 16 Mai, 2012, sur <http://cemv.vascular-e-learning.net>
- {12} CHOUCAIR, A., SILVER, P., & LEVIN, V. (1987). Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg* , 66(3):357-8.
- {13} CRINO, L., DANSIN, E., GARRIDO, P., et al. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* , 11(8):733-40.

- {14} DANSIN, E., CINIEMI, S., GARRIDO, P., et al. (2012). MO19390 (SAiL): Bleeding events in a phase IV study of first-line bevacizumab with chemotherapy in patients with advanced non-squamous NSCLC. *Lung Cancer* , 76(3):373-9.
- {15} DE BRAGANCA, K., JANJIGIAN, Y., AZZOLI, C., et al. (2010). Efficacy and safety of bevacizumab in active brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* , 100(3):443-7.
- {16} DHAMI, M. B. (1993). Venous thromboembolism and high grade gliomas. *Thromb Haemost* , 70(3):393-6.
- {17} DRANITSARIS, G., EDWARDS, S., EDWARDS, J., et al. (2010). Bevacizumab in combination with FOLFIRI chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: an assessment of safety and efficacy in the province of Newfoundland and Labrador. *Curr Oncol* , 17(5):12-6.
- {18} ELALAMY, I. (2008). *Avis d'expert en oncologie : Maladie Thrombo-embolique Veineuse et pathologie cancéreuse*. Paris: WOLTERS KLUWER HEALTH.
- {19} ELICE, F., JACOUB, J., RICKLES, F., et al. (2008). Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol* , 83(11):862-70.
- {20} ELICE, F., RODEGHIRO, F., FALANGA, A., et al. (2009). Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. *Best Pract Res Clin Haematol* , 22(1):115-28.
- {21} EUSI. (2003). *AVC ischémique. Prévention et traitement. Information pour médecin hospitalier et libéraux*. Consulté le 12 Mars, 2012, sur <http://www.eso-stroke.org>
- {22} FERRONI, P., FORMICA, V., ROSELLI, M., et al. (2010). Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol* , 8(1):102-13.
- {23} FIGARELLA-BRANGER, D., et BOUVIER, C. (2005). Histological classification of human gliomas: state of art and controversies. *Bull Cancer* , 92(4):301-9.
- {24} FLYNN, P., SUGRUE, M., FENG, S., et al. (2008). Incidence of serious bleeding events (sBE) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving bevacizumab (BV) as part of a first-line regimen: results from the BRiTE observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol* , 20(supplabstr 4104).
- {25} FRAUM, T., KREISL, T., SUL, J., et al. (2011). Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* , 105(2):281-9.
- {26} FRIEDMAN, H., PRADOS, M., WEN, P., et al. (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* , 27(28):4733-40.
- {27} GERBER, D., GROSSMAN, S., et STREIFF, M. (2006). Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* , 24(8):1310-8.
- {28} GIANTONIO, B., CATALANO, P., MEROPOL, N., et al. (2007). 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* , 25(12):1539-44.

- {29} GILBERT, M., WANG, M., ALDAPE, K., et al. (2010). A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Neuro-Oncology* , iv36–iv57.
- {30} GORDON, M., MARGOLIN, K., TALPAZ, M., et al. (2001). Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Onco* , 19:843–850.
- {31} GRILLO, P., VELLY, L., et BRUDER, N. (2006). Accident vasculaire cérébral hémorragique : nouveautés sur la prise en charge. *Ann Fr Anesth Reanim* , 25(8):868-73.
- {32} HAMBLETON, J., NOVOTNY, W., HURWITZ, H., et al. (2004). Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *ASCO Annual Meeting Proceedings* (p. 22 [No 14S (July 15 Supplement)]:3528). (Post-Meeting Edition.)
- {33} HAMBLETON, J., SKILLINGS, J., KABBINAVAR, F., et al. (2005). Safety of low-dose aspirin in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials of bevacizumab with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* , 23(Suppl16S):3554a.
- {34} HANG, X., XU, W., WANG, J., et al. (2011). Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* , 67(6):613-23.
- {35} HAPANI, S., et WU, S. (2011). Controversial role of bevacizumab in the development of venous thromboembolic events. *Journal of clinical oncology* , 29(25):3490.
- {36} HAPANI, S., SHER, A., CHU, D., et al. (2010). Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* , 79(1-2):27-38.
- {37} HAS. (Mai 2009). *Recommandations de bonnes pratiques. Accident vasculaire cérébral, prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)*. Consulté le 21 Mars, 2012, sur <http://www.has-sante.fr>
- {38} HILDEBRAND, J., LECAILLE, C., PERENNES, J., et al. (2005). Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* , 65(2):212-5.
- {39} HOGH, A., JOENSEN, J., LINDHOLT, J., et al. (2008). C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* , 42(4):341-7.
- {40} HOTTINGER, A., et STUPP, R. (2008). Therapeutic strategies for the management of gliomas. *Revue neurologique* , 164 : 523-30.

- {41} HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., NOVOTNY, W., et al. (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal. *N Engl J Med* , 350(23):2335-42.
- {42} HURWITZ, H., SALTZ, L., VANCUSTEM, E., et al. (2011). Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* , 29(13):1757-64.
- {43} JENKINS, E., SCHIFF, D., MACKMAN, N., et al.(2010). Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost* , 8(2): 221–227.
- {44} KABBINAVAR, F., HAMBLETON, J., MASS, R., et al. (2005). Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* , 23(16):3706-12.
- {45} KABBINAVAR, F., HURWITZ, H., FEHRENBACHER, L., et al. (2003). Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* , 21(1):60-5.
- {46} KEIME-GUIBERT F., CHINOT, O., TAILLANDIER, L. et al.,. (2007). Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* , 356(15):1527-35.
- {47} KHORANA, A. (2011). Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* , 9(7):789-97.
- {48} KREISL, T., KIM, L., MOORE, K., et al. (2009). Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 , 27:740–745.
- {49} LAI, A., FILKA, E., MCGIBBON, B., et al. (2008). Phase II pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: interim analysis of safety and tolerability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 71(5):1372-80.
- {50} LAI, A., TRAN, A., NGHIEMPHU, P., et al. (2011). Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* , 29(2):142-8.
- {51} LEIGHL, N., BENNOUNA, J., YI, J., et al. (2011). Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* , 104(3):413-8.
- {52} LEVIN, V., BIDAUT, L., HOU, P., et al. (2011). Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 79(5):1487-95.
- {53} LIN, J., PROCTOR, M., VARMA, M., et al. (2003). Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg* , 37(5):976-83.

- {54} MARRAS, L., GEERTS, W., et PERRY, J. (2000). The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence based. *Cancer* , 89:640–646.
- {55} MENEVAU, N. (2001). *Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement*. Consulté le 5 Mars, 2012, sur <http://www.besancon-cardio.org>
- {56} MENEVEAU, N. (2001). *L'embolie pulmonaire, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement*. Consulté le 5 Mars, 2012, sur <http://www.besancon-cardio.org>
- {57} MILES, D. (2008). Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab. *European journal of cancer supplements* , 6 (suppl6): 29-39.
- {58} MOHEIMANI, F., et JACKSON, D. (2011). Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN Hématology* , 2011:124610.
- {59} MONTANER, J., PEREA-GAINZA, M., DELGADO, P., et al. (2008). Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* , 39(8):2280-7.
- {60} NALLURI, S., CHU, D., KERESZTES, R., et al. (2008). Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* , 300(19):2277-85.
- {61} NCI. (2010). *Critères d'évaluation de la morbidité aigüeselon la clasiifcation du NationalCancer Institute*. Consulté le 2 Avril, 2012, sur <http://www.e-cancer.fr>
- {62} NGHIEMPHU, P. G. (2008). Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neuro Oncol* , 10(3):355-60.
- {63} NOMURA, H., WADA, H., MIZUNO, T., et al. (2010). Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases suspected of having thrombotic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost* , 16(3):266-72.
- {64} NORDEN, A., BARTOLOMEO, J., TANAKA, S., et al. (2011). Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. *J Neurooncol* , 106(1):121-5.
- {65} NORDEN, A., DRAPPATZ, J., et WEN, P. (2008). Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol* , 7(12):1152-60.
- {66} ONCOLOR. (2011). *Référentiel neurooncologie de l'adulte*. Consulté le 16 Mai, 2012, sur <https://sites.google.com/a/esante-picardie.com/oncopic/home/actualites-2/referentielneuro-oncologiedeladulte>
- {67} PAN, E., TSAI, J., et MITCHELL, S. (2009). Retrospective Study of Venous Thromboembolic and Intracerebral Hemorrhagic Events in Glioblastoma Patients. *Anticancer research* , 29: 4309-4314.

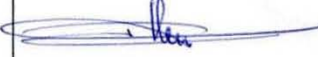
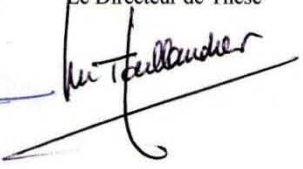



- {68} PERRY, J. (2010). Anticoagulation of malignant glioma patients in the era of novel antiangiogenic agents. *Current opinion in neurology* , 23(6):592-6.
- {69} PERRY, J., JULIAN, J., LAPERRIERE, N., et al. (2010). PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight. *J Thromb Haemost* , 25(Suppl):2011.
- {70} POSNER, J. (1995). *Neurologic complications of cancer*. PHILADELPHIA: F.A. DAVIS COMPANY.
- {71} PRADOS, M. L. (2006). A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* , 8(2):189-93.
- {72} PSIMARAS, D., et DELATTRE, J. (2008). Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas. *Cancer Radiother* , 12 : 695-700.
- {73} RAMACCIOTTI, E., BLACKBURN, S., HAWLEY, A., et al. (2011). Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clinical and applied thrombosis hemostasis* , 17(4):425-31.
- {74} RANPURA, V., HAPANI, S., CHUANG, J., et al. (2010). Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* , 49(3):287-97.
- {75} RECTENWALD, J., MYERS, D., HAWLEY, A., et al. (2005). D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost* , 94(6):1312-7.
- {76} RUFF, R., et POSNER, J. (1983). Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* , 13(3):334-6.
- {77} SATHORNSUMETEE, S., DESJARDINS, A., VREDENBURGH, J., et al. (2010). Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* , 12(12):1300-10.
- {78} SCAPPATICCI, F., SKILLINGS, J., HOLDEN, S., et al. (2007). Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* , 99(16):1232-9.
- {79} SCHIFF, D., et DEANGELIS, L. (1994). Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* , 73(2):493-8.
- {80} SCHIFF, D., et WEN, P. (2003). *Cancer neurology in clinical practice*. TOTOWA, NEW JERSEY: HUMANA PRESS.
- {81} SCHUTZ, F., JE, Y., AZZI, G., et al. (2011). Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* , 22(6):1404-12.

- {82} SCHVED, J.F. (2007). *Physiologie de l'hémostase*. Consulté le 5 mars, 2012, sur <http://med.univ.-montp1.fr>
- {83} SEET, R., RABINSTEIN, A., LINDELL, P., et al. (2011). Cerebrovascular events after bevacizumab treatment: an early and severe complication. *Neurocrit Care* , 15(3):421-7.
- {84} SENELLART, H., et BENNOUNA, J. (2008). Thrombo-embolic risks and bevacizumab: data from the literature and recommendations for the use of anticoagulants and antiaggregants. *Revue des maladies respiratoires* , 25(8):1027-30.
- {85} SHAH, M., ILSON, D., et KELSEN, D. (2005). Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* , 23(11):2574-6.
- {86} SHORD, S., BRESSLER, L., TIERNEY, L., et al. (2009). Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm* , 66(11):999-1013.
- {87} SOCINSKI, M., LANGER, C., HUANG, J., et al. (2009). Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* , 27(31):5255-61.
- {88} STARK-VANCE, V. (2005). Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed. *Neuro-Oncology* , 7:369.
- {89} STUPP, R., PICA, A., MIRIMANOFF, R., et al. (2007). A practical guide for the management of gliomas. *Bull Cancer* , 94 : 817-22.
- {90} SUENAGA, M., MIZUNUMA, N., KOBAYASHI, K., et al. (2010). Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol* , 27(3):807-14.
- {91} SUGRUE, M., KOZLOFF, M., HAINSWORTH, J., et al. (2007). Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: Results from the BRiTE registry. *J Clin Oncol* , 25(Suppl18S):345a.
- {92} TAILLIBERT, S., PEDRETTI, M., et SANSON, M. (2004). Classification actuelle des gliomes. *Presse Med* , 33 : 1274-7.
- {93} TAKAHASHI, S., YAZAKI, T., NITORI, N., et al. (2011). Neuroendoscope-assisted removal of an organized chronic subdural hematoma in a patient on bevacizumab therapy. *Neurol Med Chir* , 51(7):515-8.
- {94} TEBBUTT, N., MURPHY, F., ZANNINO, D., et al. (2011). Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann Oncol* , 22(8):1834-8.
- {95} THERIAQUE. (s.d.). *Thériaque*. Consulté le 9 mai, 2012, sur <http://www.theriaque.org>

- {96} VAHEDI, K., VICAUT, E., MATEO, J., et al. (2007). Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* , 38(9):2506-1.
- {97} VARGO, J. S. (2011). Dural venous sinus thrombosis in anaplastic astrocytoma following concurrent temozolomide and focal brain radiotherapy plus bevacizumab. *Journal of clinical oncology* , 104(2):595-8.
- {98} VREDENBURGH, J., DESJARDINS, A., HERNDON, et al. (2007). Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* , 25(30):4722-9.
- {99} WEN, P., et KESARI, S. (2008). Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* , 359:492-507.
- {100} WEN, P., SCHIFF, D., KESARI, S., et al. (2006). Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol.* , 80(3):313-32.
- {101} WEN, P., YUNG, W., et LAMBORN, R. (2006). Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. *Clin Cancer Res* , 12 : 4899-907.
- {102} YASUOKA, S., et KUBOTA, S. (2011). The value of blood D-dimer test in the diagnosis of walk-in patients with venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag* , 7:125-7.
- {103} ZANDECKI, M. (2006). *Physiologie de la coagulation*. Consulté le 5 Mars, 2012, sur <http://med2.univ-angers.fr>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 Juin 2012

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mr Coppa Guillaume</p> <p><u>Sujet :</u> GLIOBLASTOMES, EVENEMENTS VASCULAIRES ET BEVACIZUMAB : EXPERIENCE MONOCENTRIQUE DE L'UNITE DE NEUROONCOLOGIE DU CHU DE NANCY.</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mr LABRUDE, Professeur Faculté de pharmacie de Nancy Directeur : Mme HASSANI, Pharmacien hospitalier CHU de Nancy Mr TAILLANDIER, Neurologue PUPH CHU de Nancy Juges : Mr ZUILY, Cardiologue, ACC CHU de Nancy</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 24/07/2012</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">    </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 01 JUIN 2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS FACULTE DE PHARMACIE Francine REDZIEREWICZ Vice-doyen </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 11.06.2012.</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine.</p> <p align="center">  Pierre HUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 4011</p>

N° d'identification :

TITRE

Glioblastomes, évènements vasculaires et bevacizumab, expérience monocentrique de l'unité de neurooncologie du CHU de Nancy.

Thèse soutenue le 25 Juin 2012
Par Guillaume COPPA

RESUME :

Le bévacizumab est un agent anti-angiogénique, qui est utilisé hors AMM et hors protocole thérapeutique temporaire dans la prise en charge des glioblastomes. L'utilisation de cette molécule est associée à différents évènements indésirables vasculaires.

L'objectif de notre travail est de faire le point sur l'utilisation du bévacizumab et la survenue d'évènements vasculaires. Pour cela, nous avons procédé à l'évaluation des effets indésirables survenus chez les patients atteints de glioblastome et traités par bévacizumab entre juin 2007 et février 2011 à l'hôpital central du CHU de Nancy. Nous avons, dans un deuxième temps, procédé à la revue de la littérature et confronté les résultats à ceux de notre cohorte.

Entre juin 2007 et février 2011, 109 patients (61% hommes/39%femmes) atteints de glioblastome ont été traités par bévacizumab. L'âge moyen au moment de la première administration de bévacizumab est de 56,3 ans. Sur les 109 patients, 25 (soit 22,93%) ont présenté un, ou plusieurs évènements vasculaires, en moyenne 103,48 jours après la première administration de bévacizumab. Le taux de mortalité et la survie globale chez les patients ayant développé une complication vasculaire sont respectivement de 60% et 425 jours versus 38,1% et 537 jours chez les patients n'en ayant pas développé. Nous avons classé les évènements vasculaires en trois types : thrombo-emboliques veineux, thrombo-emboliques artériels, et les hémorragies (cérébrales et systémiques).

- L'incidence des évènements thromboemboliques veineux est de 14,7% (littérature : 5 à 19%). Le bévacizumab, comme les glioblastomes, sont associés à une augmentation du risque thromboembolique veineux, il est difficile d'imputer cette complication à l'un ou à l'autre. Le traitement consiste en une anti-coagulation par HBPM, AVK et bas de contention. Une thromboprophylaxie par HBPM et bas de contention doit être mise en place, les nouveaux anticoagulants pourraient être également utilisés.
- L'incidence des évènements thromboemboliques artériels est de 2,75% (littérature : 3 à 10%). Le bévacizumab semble augmenter le risque de thrombose artérielle. La survenue de ce type de complication constitue une contre indication à la poursuite du traitement. La prophylaxie et la prise en charge reposent sur l'administration d'antiagrégant plaquettaire.
- L'incidence des hémorragies systémiques est de 3,67% (littérature : 0 à 4%), et de 3,67% pour les hémorragies cérébrales (littérature : 1 à 3,8%). Contrairement aux hémorragies systémiques qui seraient liées au bévacizumab, les hémorragies cérébrales seraient plutôt liées à l'évolution de la pathologie. La survenue d'une hémorragie cérébrale impose l'arrêt définitif du bévacizumab, il n'existe aucune prophylaxie et pas de traitement, hormis de rares interventions chirurgicales qui doivent être le moins invasives possible. Les hémorragies systémiques de grade 3 peuvent être contrôlées par transfusion et hémostase, il n'existe pas de prophylaxie.

En conclusion, bien que notre étude ait ses limites (travail rétrospectif, monocentrique, non randomisé), nous pouvons dire que l'incidence des complications de notre cohorte et celle la littérature est similaire, la survenue d'évènements vasculaires semble être un important facteur de comorbidité et souligne l'importance de la mise en place d'une prophylaxie lorsqu'elle existe.

MOTS CLES : Glioblastomes, bévacizumab, évènements indésirables vasculaires

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme Kahina HASSANI</u>	<u>Pharmacie à usage intérieur CHU Nancy Hôpital Central</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
<u>Mr Luc TAILLANDIER</u>	<u>Service de neurologie CHU Nancy Hôpital Central</u>	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 3-6 <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

