

Article original

Prévalence et gestion des effets indésirables notifiés suite à l'utilisation de bévacizumab dans la prise en charge des cancéreux à l'EPH de Chlef

Prevalence of adverse effects reported by bevacizumab use and their management in cancer patients care at Chlef Public Hospital

Derouicha MATMOUR¹, Youcef SAFA¹, Aicha BADAOU², Azzeddine SENOUCI¹, Marouane KHALFAOUI¹

¹ Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Sidi Bel-Abbès, Algérie

² Service d'Oncologie Médicale, EPH de Chlef, Algérie

Auteur correspondant: drmatmour24@hotmail.fr soumis le 14/02/2023 ; Accepté le 14/12/2023 ; publié en ligne le 30/06/2024

Citation : MATMOUR D et al. Prévalence des effets indésirables notifiés par l'utilisation du bévacizumab et leur gestion dans la prise en charge des cancéreux à l'Établissement Public Hospitalier de Chlef (2024) J Fac Med Or 8 (1) : 969-978.

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v8i1.221>

MOTS CLES

Effet indésirable, cancer, bévacizumab, antinéoplasique, pharmacovigilance

Résumé

Introduction-Les effets indésirables (EI) observés au cours des essais cliniques de bévacizumab ne sont pas applicables à la pratique clinique, car certains patients ne répondent pas à leurs critères d'inclusion. L'objectif de cette étude était de rapporter la prévalence des effets indésirables notifiés par l'utilisation du bévacizumab et leur gestion dans la prise en charge des cancéreux à l'Établissement Public Hospitalier de Chlef.

Matériels et Méthodes-Il s'agissait d'une étude rétrospective du 01 mars au 31 mai 2022, portant sur les patients traités par le bévacizumab seul ou en association avec la chimiothérapie. Le critère de jugement principal est la prévalence des EI liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage du bévacizumab. Les données sont collectées à partir des dossiers de patients et analysées par un logiciel.

Résultats- Au total, 40 patients sont inclus dont 29 femmes, d'âge moyen de $55,87 \pm 12,54$ ans et 168 EI étaient déclarés, soit une moyenne de 4,20 EI par patient. Une prédominance des effets gastro-intestinaux (n=37) et l'hypertension (n=04) et la protéinurie (n=02) ont été les EI les plus graves. L'arrêt temporaire du bévacizumab était chez 22,50 % dont deux cas à cause d'une hypertension et deux cas à cause d'une protéinurie élevée. Quatre-vingt sept et demi pourcent recevaient un traitement palliatif aux EI ainsi qu'une surveillance de l'hypertension et de la protéinurie.

Conclusion-La prévalence des EI notifiés est élevée. Presque un quart des patients ont bénéficié d'un arrêt temporaire du bévacizumab dont quatre à cause de l'hypertension et de la protéinurie, ceci est nécessaire afin d'optimiser l'adhésion thérapeutique.

KEY WORDS

Adverse effect, cancer, bevacizumab, antineoplastic, pharmacovigilance

Abstract

Objective-Adverse effects (AEs) observed during clinical trials of bevacizumab are not applicable to clinical practice, as some patients do not meet their inclusion criteria. The objective of this study was to report the prevalence of adverse effects reported by bevacizumab and use their management in cancer patient's care at Chlef Public Hospital.

Materials & Methods-This was a retrospective study from March 1 to May 31, 2022 on patients treated with bevacizumab alone or in combination with chemotherapy. The primary endpoint was the prevalence of AEs related to the use of normal dosages or an overdose of bevacizumab. Data were collected from patient records and analyzed using software.

Results-40 patients were enrolled, including 29 women, with a mean age of 55.87 ± 12.54 years, and 168 AEs were declared, i.e. an average of 4.20 AEs per patient. A predominance of gastrointestinal effects (n=37) and hypertension (n=04) and proteinuria (n=02) were the most serious AEs. The temporary discontinuation of bevacizumab was in 22.50%, two cases of them because of hypertension and two cases because of high proteinuria. Eighty seven & half percent received palliative treatment for AEs as well as monitoring of hypertension and proteinuria.

Conclusion-The prevalence of reported AEs is high. Almost a quarter of the patients benefited from a temporary cessation of bevacizumab, four of them because of hypertension and proteinuria, this is necessary in order to optimize therapeutic adherence.

1.Introduction

Le bévacizumab est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [1]. C'est un inhibiteur de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins [1,2]. Il est indiqué dans le traitement du cancer colorectal, du poumon, du sein, du rein, de l'ovaire, le glioblastome et d'autres cancers. Contrairement à la chimiothérapie qui attaque les cellules cancéreuses, le bévacizumab bloque l'apport sanguin qui alimente la tumeur, ce qui empêche la tumeur de se développer [3,4]. De nombreux effets indésirables (EI) associés au bévacizumab ont été observés au cours des essais cliniques, y compris l'hypertension, tachycardie supra-ventriculaire, thrombose veineuse profonde et micro-angiopathie, dyspnée, perforation gastro-intestinale, syndrome d'érythro dyesthésie palmoplantaire, protéinurie, douleur pelvienne, asthénie, déficit en vitamine B12, larmolement, etc [5-9]. Cependant, dans la plupart de ces essais, les patients ont été hautement sélectionnés avec des protocoles de traitement standardisés. Par conséquent, les données des essais cliniques ne sont pas pleinement applicables à la pratique clinique, car de nombreux patients dans le monde ne répondent pas aux critères d'inclusion des essais cliniques.

Quant à la gestion des EI, une question importante se pose, existe-il une stratégie d'éducation thérapeutique ?

L'objectif de cette étude était de rapporter la prévalence des EI notifiés et leur gestion, suite à l'utilisation de bévacizumab dans la prise en charge des cancéreux au service d'oncologie médicale de l'établissement public hospitalier (EPH) de Chlef

2. Matériels et méthodes

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de trois mois, allant du 01 mars au 31 mai 2022, portant sur les patients traités par le bévacizumab seul ou en association avec la chimiothérapie au service d'oncologie médicale de l'EPH de Chlef.

2.2. Population d'étude

Ont été inclus dans l'étude, les patients adultes de tous sexe ayant un cancer dont l'indication thérapeutique repose sur l'utilisation du bévacizumab : cancer du sein, de l'ovaire, cancer colorectal, cancer bronchique non épidermoïde et le cancer du col utérin.

Ont été exclus de l'étude, les patients présentant un manque d'informations essentielles.

2.3. Schéma d'étude

Le bévacizumab est utilisé à la dose de 5 mg/kg ou 10 mg/kg, toutes les deux semaines, ou à la dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, toutes les trois semaines, seul ou en association avec la chimiothérapie, selon les protocoles suivant :

- Carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² + bévacizumab 15 mg/kg chaque trois semaines dans le cancer de l'ovaire ;
- Oxaliplatine 130 mg/m²+ capécitabine 1000 mg/m² +bévacizumab 10 mg/kg, toutes les deux semaines dans le cancer du col de l'utérus ;
- Paclitaxel 175 mg/m² + bévacizumab 7,5 mg/kg pour chaque trois semaines dans le cancer de sein métastatique;
- Irinotécan 200 mg/m² + capécitabine 1000 mg/m² +bévacizumab 7,5 mg/kg pour chaque trois semaines dans le cancer de sein métastatique ;
- 5FU 500 mg/m²+ acide folinique 400mg/m² + irinotécan 180 mg/m²+ bévacizumab 7,5 mg/kg, chaque trois semaines dans le cancer colorectal métastatique ;
- Carboplatine AUC 5 + pémétréxed 500 mg/m²+ bévacizumab 7,5 mg/kg pour chaque trois semaines dans le cancer bronchique non épidermoïde.

2.4. Recueil de données

Le questionnaire comprenait les éléments suivants :

- Identification et informations générales;
- Type du cancer ;
- Molécule (s) associée (s) au bévacizumab et nombre de cycles ;
- EI survenus (à quelle dose, durée, type et grade) ;
- Traitement palliatif de l'EI survenu ;
- Arrêt du traitement, suite à un EI (type et grade, arrêt provisoire ou définitif, persistance ou non de l'EI après l'arrêt).

2.5. Critères de jugement principal et analyse statistique

Le critère de jugement principal était la prévalence des EI liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage du bévacizumab. La saisie, l'analyse statistique des données et l'édition des résultats ont été réalisées.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population d'étude

Les principales caractéristiques de la population d'étude sont représentées dans le tableau 1. Quarante patients ont été inclus dans l'étude, une prédominance féminine (72,50 %) est constatée avec un sex ratio égal à 0,38. L'âge moyen des patients est de 55,87 ± 12,54 ans avec des extrêmes de 25 ans et 75 ans. Quatre tranches d'âge sont identifiées, les tranches d'âge les plus touchées par la pathologie sont celles de 51 à 64 ans et de 65 à 75 ans.

Seulement 07,50 % patients suivaient un régime sans sucre, 12,50 % patients étaient hypertendus, 07,50 % étaient diabétiques, 05,00 % souffraient d'une arthrose, 02,50 % souffraient d'une hypothyroïdie et 02,50 % s'étaient fait opérés pour une cholécystectomie.

Treize (32,50 %) patients étaient atteints d'un carcinome épithélial de l'ovaire, 25,00 % étaient atteints d'un cancer du sein métastatique, 25,00 % étaient atteints d'un cancer colorectal métastatique, 12,50 % atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules et 05,00 % avaient un carcinome du col de l'utérus.

La majorité (72,50 %) des patients n'avaient aucun antécédent familial d'un cancer, par contre 10,00 % avaient des frères ou sœurs touchés, 07,50 % avaient des cousin(e)s touchés, 05,00 % leurs tante ou oncle, 02,50 % l'un de leurs parents et 02,50 % l'un de leurs grands-parents touchés par le cancer du poumon.

Quinze (37,50 %) patients ont reçu le bévacizumab en association avec « Carboplatine+paclitaxel », 15,00 % patients en association avec paclitaxel, 15,00 % seul, 05,00 % en association avec « Oxaliplatine + capécitabine », 05,00 % en association avec « Irinotécan +capécitabine », 05,00 % en association avec « Fluorouracile+ acide folinique + irinotécan » et les autres associations ont représenté 02,50 % pour chacune.

La majorité (47,50 %) des patients ont reçu le bévacizumab à la posologie de 7,5 mg/kg, une fois toutes les trois semaines, 25,00 % l'ont reçu à la posologie de 15 mg/kg toutes les trois semaines, 17,50 % à la posologie de 10 mg/kg toutes les deux semaines et 10,00 % à la posologie de 5 mg/kg toutes les deux semaines.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude

Caractéristique	Nombre (n=40)	Pourcentage (%)
Sexe		
Masculin	11	27,50
Féminin	29	72,50
Tranche d'âge (ans)		
25-35	03	07,50
35-45	05	12,50
45-55	05	12,50
55-65	14	35,00
65-75	13	32,50
Régime particulier		
Sans sucre	03	07,50
Aucun régime	37	92,50
Antécédent personnel		
Aucun	28	70,00
Hypertension	05	12,50
Diabète	03	07,50
Arthrose	02	05,00
Hypothyroïdie	01	02,50
Cholécystectomie	01	02,50
Type du cancer		
Carcinome épithélial de l'ovaire	13	32,50
Cancer du sein métastatique	10	25,00
Cancer colorectal métastatique	10	25,00
Cancer bronchique non à petites cellules	05	12,50
Carcinome du col de l'utérus	02	05,00
Antécédent familial d'un cancer		
Aucun	29	72,50
Frères ou sœurs	04	10,00
Cousin(e)s		
Tante ou oncle	03	07,50
Un des parents	02	05,00
Un des grands-parents	01	02,50
Molécule(s) associée(s) au bévacizumab		
Aucune	06	15,00
Carboplatine + paclitaxel	15	37,50
Paclitaxel	06	15,00
Oxaliplatine + capécitabine	02	05,00
Irinotécan + capécitabine	02	05,00
Fluorouracile + acide folinique + irinotécan	02	05,00
Fluorouracile + acide folinique	01	02,50
Fluorouracile+ oxaliplatine+irinotécan	01	02,50
Carboplatine	01	02,50
Carboplatine+pémétréxed	01	02,50
Carboplatine+ docétaxel	01	02,50
Oxaliplatine	01	02,50
Paclitaxel+anastrozole	01	02,50
Posologie du bévacizumab		
7,5 mg/kg une fois toutes les 3 semaines	19	47,50
15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines	10	25,00
10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines	07	17,50
05 mg/kg une fois toutes les 2 semaines	04	10,00

3.2. Prévalence des effets indésirables notifiés

Les 40 patients avaient signalé au moins un EI. Au total, 168 EI ont été déclarés, soit une moyenne de 4,20 EI par patient. Les femmes étaient plus sensibles aux EI que les hommes, elles présentaient 75,60 % des EI. La tranche d'âge la plus atteinte par les EI était celle de 65 à 75 ans, elle présentait 38,70 % des EI. La posologie 7,5 mg/kg toutes les trois semaines a induit le plus d'EI (50,60 %) suivi de la posologie 15 mg/kg toutes les trois semaines (26,80 %), tandis que la posologie 5 mg/kg toutes les deux semaines a induit le moins d'EI (04,76 %). La prévalence globale et celle des différents types d'EI notifiés sont résumés dans le Tableau 2.

Les EI les plus fréquents étaient les affections gastro-intestinales (n=37), suivies des troubles généraux (n=32) et des affections du système nerveux (n=28). Les EI fréquents étaient les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=18), suivis des affections respiratoires thoraciques (n=15) et celle de la peau (n=08). Les EI les moins fréquents étaient les affections oculaires (n=04), affections vasculaires dont l'hypertension (n=04), affections du rein et des voies urinaires dont la protéinurie (n=02) et affections des organes de reproduction (n = 02).

3.3. Gestion des effets indésirables notifiés

La gestion des EI notifiés est présentée dans le tableau 3. Parmi les 40 patients sous Bévacizumab, 22,50 % patients ont arrêté temporairement le Bévacizumab dont deux patients l'ont arrêté à cause d'une hypertension artérielle dépassant les 150/100 mm Hg, deux patients à cause d'une augmentation de la protéinurie dépassant les 03 g/24 heures, deux patients à cause d'une altération de leur état général, un patient après avoir été touché par la COVID-19, un patient car il a souffert d'une forte asthénie et un patient l'a arrêté après avoir eu une perturbation de son bilan hépatique.

Cinq (12,50 %) patients n'ont reçu aucun traitement palliatif des EI. Pour pallier aux problèmes gastriques, 15 patients ont pris un anti-émétique l'ondansétron pour les nausées et les vomissements, huit patients ont pris un anticholinergique l'atropine pour la diarrhée, huit patients ont pris un corticoïde, le méthylprednisolone pour les douleurs, la fatigue et la perte d'appétit, deux patients ont été sous surveillance pour l'hypertension et deux patients ont été surveillés pour leur protéinurie.

Tableau 2. Nombre d'EI observés chez les 40 patients ayant présenté au moins un EI

Type d'effet indésirable	Nombre d'effets indésirables (n)
Nombre d'effets indésirables	168
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	15
Épistaxis	06
Rhinite	05
Toux	03
Dyspnée	01
Affections gastro-intestinales	37
Constipation	07
Diarrhée	07
Douleurs abdominales	07
Nausées	06
Stomatite	05
Vomissements	05
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	08
Sécheresse cutanée	04
Dermatite exfoliante	02
Décoloration de la peau	01
Syndrome d'érythrodyesthésie palmoplantaire	01
Troubles du métabolisme et de la nutrition	18
Anorexie	10
Déshydratation	08
Affections du système nerveux	28
Céphalées	12
Dysgueusie	07
Neuropathie sensorielle périphérique	06
Dysarthrie	03
Affections oculaires	04
Larmolement accru	03
Troubles oculaires	01
Affections vasculaires	04
Hypertension	04
Affections musculo-squelettiques et systémiques	18
Arthralgie	07
Faiblesse musculaire	05
Myalgie	04
Dorsalgie	02
Affections du rein et des voies urinaires	02
Protéinurie	02
Affections des organes de reproduction et du sein	02
Douleur pelvienne	02
Troubles généraux	32
Asthénie	11
Douleur	09
Fatigue	07
Perte de poids	05

Tableau 3. Gestion des effets indésirables notifiés

Type de gestion	Nombre de patients (n)
Absence d'arrêt du traitement par Bévaccizumab	31
Arrêt du traitement par Bévaccizumab	09
Arrêt Temporaire	09
Hypertension	02
Protéinurie > 3 g/24 heures	02
Altération de l'état générale	02
COVID-19	01
Asthénie forte	01
Perturbation du bilan hépatique	01
Traitement palliatif de l'EI	35
Anti-émétique : Ondansétron	15
Anticholinergique : Atropine	08
Corticoïde :Méthylprednisolone	08
Surveillance de l'hypertension	02
Surveillance de la protéinurie	02
Aucun traitement palliatif	05

Discussion

Dans cette étude, 40 patients ont été traités par bévacizumab, une prédominance féminine (72,50 %) a été constatée avec un sexe-ratio de 0,38. Ce qui est similaire à l'étude de Oza. AM et al. [17] sur le bévacizumab chez des patients atteints de tumeurs solides, une prédominance féminine était constatée avec un sexe-ratio de 0,56.

L'âge moyen des patients était de 55,87 ± 12,54 ans avec les tranches d'âge allant de 51 à 64 ans et de 65 à 75 ans les plus touchées par la pathologie. Ce qui est similaire à l'étude de Oza. AM et al. [17] dont l'âge moyen des patients était de 56 ± 0,9 ans.

L'hypertension artérielle était l'antécédent le plus fréquent (12,50 %) chez la population étudiée, ceci peut être confirmé par l'étude de Try. M et al. [15] sur les thérapies ciblées et l'hypertension artérielle où ils avaient constaté que 20 à 30 % des patients atteints de cancer peuvent être des hypertendus. Quant au diabète, notre constatation (07,50 %) partage la même hypothèse de l'étude de Gariani. K et al. [16] sur le diabète et cancer, une association pernicieuse où ils avaient démontré clairement la relation entre le diabète et le cancer en indiquant que le risque de survenue de ce dernier est augmenté chez les diabétiques.

La majorité (32,50 %) des patients étaient atteints du carcinome de l'ovaire suivis du cancer de sein (25,00 %) et du cancer colorectal (25,00 %). Ce qui est similaire à l'étude de Oza. AM et al. [17] sur le bévacizumab chez des patients atteints de tumeurs

solides, parmi 95 patients cancéreux, 43,00 % étaient atteints du cancer de l'ovaire qui représentaient la majorité, suivi du cancer du sein (11,60 %) et cancer colorectal (07,37%).

L'analyse du statut héréditaire du cancer dans notre population a révélé que 27,50 % des patients ont des antécédents familiaux de la maladie. Ces résultats concordent avec ceux de l'enquête de Denis. B et al. [18], sur le dépistage et l'évaluation des facteurs néoplasiques familiaux, qui avaient constaté l'existence d'antécédents familiaux du cancer dans la moitié de dossiers étudiés. Ainsi, dans l'étude de Schoen. RE et al. [19], sur l'incidence et mortalité du cancer colorectal chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal qui avait révélé que parmi 144 patients, 14 (10,30 %) décrivaient au moins un antécédent du cancer colorectal au premier degré, ceci est similaire à notre enquête étant donné que 12,50 % de la population étudiée avaient un antécédent au premier degré.

Seulement 15 % patients ont reçu le bévacizumab seul et la majorité (85 %) l'ont reçu en association avec une chimiothérapie dont l'association majoritaire a été « carboplatine + paclitaxel » > 37,50 %, ceci répond aux recommandations de son RCP [10], ainsi dans l'étude de Evrard. J et al. [20], évaluant le protocole associant « bévacizumab + paclitaxel » dans le traitement du cancer du sein métastatique dont cette association était en 2ème rang (15 %).

La majorité (47,50 %) des patients ont reçu le bévacizumab à la posologie de 7,5 mg/kg, une fois toutes les trois semaines. Dans l'étude de Zhou. CH et al. [21], évaluant l'efficacité et la sécurité des différentes doses du bévacizumab associé au pémétrexed et au latine dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules avancé, où ils n'avaient pas détecté une différence significative d'efficacité et de sécurité entre le groupe recevant la posologie 7,5 mg/kg et le groupe recevant la posologie 15 mg/kg, mais le rapport coût-efficacité du premier groupe était significativement meilleur que celui du deuxième groupe. Cela confirme en quelque sorte l'utilisation majoritaire de la posologie 7,5 mg/kg toutes les trois semaines dans notre étude.

Les 40 patients ont signalé au moins un EI et au total, 168 EI ont été déclarés, soit une moyenne de 4,20 EI par patient. Cette prévalence est élevée comme celle trouvée dans l'étude de Lee. SP et al. [22], sur la dose de bévacizumab affectant la gravité des EI dans les tumeurs malignes gynécologiques, ils rapportaient que parmi 154 patients, 121 (78,60 %) présentaient au moins un EI de tout grade. Les femmes ont été plus sensibles 75,60 % aux EI que les hommes, ce qui concorde avec l'étude de Haddaoui. C et al. [23], réalisée au centre anticancer de Sétif, évaluant le profil d'efficacité et de tolérance du bévacizumab chez les patients atteints du cancer de sein métastatique HER2 négatif.

Ainsi, dans l'étude de Zucchelli. G et al. [24] sur l'impact du sexe sur le profil d'innocuité de la chimiothérapie plus bévacizumab dans le cancer colorectal métastatique démontraient que les femmes atteintes présentaient un risque plus élevé que les hommes de développer des EI, en particulier les d'EI gastro-intestinaux, hématologiques, asthénie, nausées et vomissements.

La tranche d'âge la plus atteinte des EI a été celle âgée de 65 à 75 ans, elle a présenté 38,70 % EI. Ceci concorde avec les résultats de l'étude de Raman. AK et al. [25] sur les EI liés au bévacizumab chez divers groupes d'âge de patients âgés atteints d'un cancer colorectal avancé, ont constaté que l'incidence de la thrombose artérielle et de l'hypertension est accrue dans la population âgée.

La posologie 7,5 mg/kg toutes les trois semaines avait induit le plus d'EI (50,60 %). Ceci concorde avec les résultats de l'étude de Totzeck. M et al. [26] sur les EI cardiovasculaires chez les patients atteints de cancer traités par le bévacizumab dans une méta-analyse de plus de 20 000 patients qui a révélé que le traitement par bévacizumab augmente le risque d'EI en particulier l'ischémie cardiaque et cérébrale, d'EI veineux, de saignement et d'hypertension artérielle, et ce risque est encore important avec des doses élevées de bévacizumab. Cette diversité d'EI en terme de dose était également retrouvée dans notre étude étant donné la fréquence de survenue des affections vasculaires dont l'hypertension artérielle, des affections du rein et des voies urinaires dont la protéinurie était remarquablement augmenté chez les patients sous bévacizumab à la dose 10 mg/kg, ce qui rejoint la validité de la relation dose-effet.

Les EI les plus fréquents étaient les affections gastro-intestinales, les EI fréquents étaient les troubles du métabolisme et des affections respiratoires et les moins fréquents étaient les affections oculaires et vasculaire dont l'hypertension. Dans l'étude de Miles. D et al. [27] sur la prise en charge de la toxicité chez les patients recevant un traitement du bévacizumab, ils constataient que les événements fréquemment rapportés étaient l'hypertension (34 %), la protéinurie (38 %) et les hémorragies cutanéomuqueuses (40 %) dont la plupart étaient de grade 1-2 de sévérité. Ces résultats concordent avec ceux de notre enquête particulièrement, en ce qui concerne l'hypertension (10 %), néanmoins, les résultats étaient différents quant à la protéinurie (05 %). Ainsi, l'étude de Senellart. H et al. [28] intitulée bévacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie: prise en charge, ils ont démontré que l'hypertension était l'EI le plus fréquemment observé dans les essais cliniques et la survenue de la protéinurie était également fréquente chez les patients traités par bévacizumab.

Dans notre étude, les EI liés à l'association avec la chimiothérapie ont représenté la majorité des EI notifiés dont l'association « bévacizumab + carboplatine + paclitaxel » (25,00 %) induisit le plus d'EI, ceci correspond à l'étude comparative réalisée par Botrel. TEA et al. [29] dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité

et la tolérance du bévacizumab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans le cancer colorectal avancé ou métastatique, qui trouvaient que la survenue des EI était majoritaire chez les patients sous bévacizumab associé aux « carboplatine + paclitaxel ». Ainsi, dans la méta-analyse conçue par Shin. S et al. [30] qui avaient rapporté que l'association du bévacizumab à la chimiothérapie était associée à une augmentation significative du risque d'EI de haut niveau, notamment l'hypertension, la protéinurie, les hémorragies, la toxicité cardiaque et la fièvre neutropénique. Ces EI étaient également observés dans notre étude, notamment l'hypertension et la protéinurie, cependant, la toxicité cardiaque n'a pas été signalée. Les EI les plus graves dans notre étude étaient l'hypertension et la protéinurie, leur surveillance régulière avant chaque prise du bévacizumab était nécessaire. Brandes. AA et al. [31] avaient rapporté dans leur étude que chez les patients à faible risque, une pression cible inférieure à 140/90 mmHg peut être recommandée, tandis que chez les patients à haut risque, elle doit être abaissée à 130/80 mmHg.

Seulement un quart des patients ont arrêté temporairement le bévacizumab dont deux l'arrêtaient à cause d'une hypertension artérielle dépassant les 150/100 mmHg, deux l'ont arrêté à cause d'une augmentation de la protéinurie dépassant les 03 g/24 heures. Selon les données de la RCP du bévacizumab, l'hypertension artérielle dépassant les 150/100 mmHg et la protéinurie dépassant les 03 g/24 heures sont les EI les plus grave du bévacizumab. À cet effet, les oncologues du service d'oncologie médicale de l'EPH de Chlef ont recommandé d'interrompre temporairement le traitement par bévacizumab pour les deux patients ayant présenté une hypertension artérielle dépassant les 150/100 mmHg, jusqu'à la visite suivante. Quant à la protéinurie, l'administration du bévacizumab était retardée jusqu'au prochain rendez-vous pour les deux patients ayant présenté une protéinurie dépassant les 03 g/24 heures.

Dans l'étude britannique conçue par Plummer. C et al. [32] sur les recommandations d'experts sur la prise en charge de l'hypertension chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et du col de l'utérus recevant du bévacizumab au Royaume-Uni, ils constataient que si la pression artérielle clinique est supérieure ou égale à 160/100 mmHg ou s'il y a eu une augmentation marquée de 20 mmHg pour la systolique ou de 10 mmHg pour la diastolique par rapport aux mesures précédentes, ils recommandaient de ne pas administrer la dose du bévacizumab et d'organiser une surveillance ambulatoire et à domicile de la pression artérielle. Si la pression artérielle moyenne est devenue inférieure ou égale à 150/95 mmHg, le bévacizumab peut être poursuivi lors de la prochaine visite clinique prévue.

Ceci est similaire à ce que nous avons trouvé dans notre étude où deux patients avaient arrêté leur traitement temporairement, après une augmentation de leur pression artérielle de 110/70 mmHg à 150/100 mmHg.

Dans l'étude faite par Benyounes. A et al. [33] sur la surveillance de la protéinurie chez les patients recevant du bévacizumab dans un centre anticancer communautaire à Philadelphie aux USA, ils rapportaient que l'intervalle de surveillance typique de la protéinurie était tous les deux cycles, le bévacizumab était interrompu à cause de la protéinurie élevée chez deux patients. Ceci est similaire aux résultats de notre étude.

L'ondansétron était utilisé pour pallier aux nausées et vomissements, l'atropine pour la diarrhée, le méthylprednisolone pour les douleurs, la fatigue et la perte d'appétit, deux patients étaient surveillés pour l'hypertension et deux patients surveillés pour leur protéinurie.

Dans l'étude de Dischl-Antonioni. I et al. [34], sur les diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux, ils avaient rapporté que l'activité anticholinestérase de l'Irinotécan était responsable de diarrhées précoces durant les premières 24 heures, celles-ci peuvent être prévenues par l'atropine. Ce qui confirme l'utilisation de cette dernière dans notre étude pour pallier aux diarrhées. Il était souhaitable de faire cette étude sur des patients recevant uniquement le bévacizumab sans qu'il soit associé à une chimiothérapie, le nombre de patients n'étant pas suffisant (n=6) dans cet EPH.

Conclusion

L'étude a conclu que la prévalence des EI notifiés suite à l'utilisation de bévacizumab seul ou en association dans la prise en charge des cancéreux à l'EPH de Chlef était élevée. Les EI les plus graves étaient l'hypertension et la protéinurie dont l'arrêt du traitement était temporaire avec une surveillance jusqu'à normalisation.

L'arrêt temporaire du bévacizumab n'a été observé que chez neuf patients pour des EI sévères et irrémédiables, ce qui nous a conduit à suivre de façon rigoureuse les recommandations, quant à la gestion des EI.

La survenue de ces EI est donc inéluctable et ils apparaissent dès la mise en route du traitement, ce qui nous incite à contrôler de façon rapprochée les patients mis sous bévacizumab, les premiers mois de façon prophylactique ou curative (par exemple, conseiller au préalable un régime hyposodé, surveillance de la pression artérielle et surveillance de la protéinurie par le test de bandelettes urinaires) et de ne pas se précipiter à arrêter définitivement le traitement, car le plus souvent ils régressent au fil du temps afin de permettre une bonne adhérence thérapeutique et d'obtenir de meilleurs résultats.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:391-400. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136787/>
- [2] Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114704/>
- [3] Goubet AG, Derosa L, Marabelle A, Zitvogel L. Anticorps monoclonaux en oncologie : déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique. *Bull Acad Natle Méd* 2018; 202(3-4):707-35. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30321-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30321-8)
- [4] European Medicines Agency. Assessment report for AVASTIN. London; 2009: 1-21. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0024-epar-assessment-report-variationen.pdf>. [Consulté le 13 Février 2022].
- [5] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-2483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/>
- [6] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204725/>
- [7] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2039-2045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529265/>
- [8] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:1302-1308. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.51.4489>
- [9] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/gynecologic oncology group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 779-791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438473/>
- [10] Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Bévacizumab : AVASTIN®. 2009; 1-76. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-informationen.pdf>. [Consulté le 15 Février 2022].
- [12] Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. Disponible sur : <https://spss-64.bits.fr.softonic.com/>. [Consulté le 11 mars 2021].
- [13] Sedkaoui C. Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique [Thèse]. Tizi Ouzou: Université Mouloud Mammeri; 2015. <https://www.umto.dz/dspace/handle/umto/1010>
- [14] Palas B. Evaluation rétrospective de la tolérance à l'Avastin® dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. [Mémoire]. Strasbourg : Université de Strasbourg-Faculté de pharmacie; 2012. <https://www.yumpu.com/fr/document/read/25255198/evaluation-ractro-spective-de-la-tolérance-a-lavastin-petit-fichier>
- [15] Try M, Cohen A, Ederhy S. Thérapies ciblées et hypertension artérielle. *Rev Prat* 2021 ; 71(2):212-215. http://www.galileonet.be/pmb/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=117836
- [16] Gariani K, Tran C, Philippe J. Diabète et cancer: une association pernicieuse. *Rev Med Suisse* 2010; 6:1193-1198. https://www.revmed.ch/view/551426/4422007/RMS_id_PAS_D_ISBN_pu2010-22s_sa05_art05.pdf
- [17] Oza AM, Dubois F, Hegg R, Hernández CA, Finocchiaro G, Ghiringhelli F, et al. A Long-Term Extension Study of Bevacizumab in Patients With Solid Tumors. *The Oncologist* 2021; 26(12):e2254-2264. <https://doi.org/10.1002/onco.13971>
- [18] Denis B, Schon G, Ruetsch M, Grall J-C, Lévêque M, Meyer J-M, et al. Dépistage des cancers: auto-évaluation des dossiers médicaux de 37 médecins généralistes. *Presse med* 2007; 36(2, Part 1):217-223. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.04.001>
- [19] Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2015;149(6):1438-1445. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.055>
- [20] Evrard J, Beau M, Gantz D, Lassiass C. Évaluation du protocole associant Avastin®(Bévacizumab) et Taxol®(Paclitaxel) dans le traitement du cancer du sein métastatique. *Pharm Hosp Clin* 2017;52(1):e29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2017.01.074>
- [21] Zhou CH, Yang F, Jiang WJ, Zhang YC, Yang HY, Zeng L, et al. Efficacy and Safety of Different Doses of Bevacizumab Combined With Pemetrexed and Platinum in First-Line Treatment of Advanced NSCLC: A Retrospective-Real World Study. *Front pharmacol* 2021;12:727102. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.727102>
- [22] Lee SP, Hsu HC, Tai YJ, Chen YL, Chiang YC, Chen CA, et al. Bevacizumab Dose Affects the Severity of Adverse Events in Gynecologic Malignancies. *Front pharmacol* 2019; 10 :1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00426>
- [23] Haddaoui C, Touri A, Radjabu H. Bevacizumab dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif : profile d'efficacité et tolérance. [Mémoire]. Sétif : Université Ferhat Abbas-Sétif 1-Faculté de Médecine-Département de pharmacie; 2018. https://drive.google.com/file/d/1hfeVqpl2nKy-zDK5ut8ody0Xo_hR0nEzy/view
- [24] Zucchelli G, Moretto R, Schirripa M, Intini R, Rossini D, Santini D, et al. Impact of gender on the safety profile of chemotherapy plus bevacizumab in mCRC: A pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *J Clin Oncol* 2019; 37(15_suppl):3534-3534. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3534

- [25] Raman AK, Lombardo JC, Chandrasekhar R, Fakhri MG. Bevacizumab (BV) related adverse events among various age groups of elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18_suppl):14546-14546. <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18suppl.14546>
- [26] Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8):1-10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006278>
- [27] Miles D. Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab. *Eur J Cancer Suppl* 2008; 6(6):29-39. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(08\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(08)70290-8)
- [28] Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Rev Mal Respir* 2008; 25(6): 767-772. <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/174454/767.pdf>
- [29] Botrel TEA, Clark LG de O, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16(676):1-19. <https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12885-016-2734-y.pdf>
- [30] Shin S, Noh Y. Increased risk of adverse drug events secondary to bevacizumab treatment in patients with advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14:833-847. <https://doi.org/10.2147/TCRM.5148840>
- [31] Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, Poggi R, Franceschi E. Practical Management of Bevacizumab-Related Toxicities in Glioblastoma. *The Oncologist* 201;20(2):166-175. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0330>
- [32] Plummer C, Michael A, Shaikh G, Stewart M, Buckley L, Miles T, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK. *Br J Cancer* 2019; 121(2):109-116. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0481-y>
- [33] Benyounes A, Pomerantz S, Christian A, King GT, Leahy N, Tester WJ, et al. Proteinuria monitoring in patients receiving bevacizumab at a community cancer center. *J Clin Oncol* 2014; 32(30_suppl):13-13. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.30_suppl.13
- [34] Dischl-Antonioni I, Berthod G, Hiroz P, Anchisi S. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. *Rev Med Suisse* 2016; 12:1462-1467. https://www.revmed.ch/view/451214/3831220/RMS_529_1462.pdf
- [35] Matmour D, Si-Ali N, Benmehimdaa N.C, Beloufaa S, Belfraka F, Mahi E, Merad Y, Toumi H, Benlazar M. Prévalence des Effets Indésirables des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase Utilisés dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique au CHU de Sidi Bel-Abbès. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2022 ; 80 : 932-942. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003450922000359>
- [36] Sakouhi M, Matmour D, Belakhdar K, Kraroubi A. Étude Transversale Prospective sur les Effets Indésirables de la Chlorhydrate de Métformine chez 130 Patients Diabétiques Type 2 Admis au Centre Médical et à la Maison du Diabète de Sidi Bel-Abbès. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2023 ; 81: 684-695. <https://www.em-consulte.com/article/1559486>