

CAS CLINIQUE

Toxicité inhabituelle du bevacizumab (Avastin®) : hyperlipémie ?

Unusual toxicity of bevacizumab (Avastin®): hyperlipemia?

Mohamed Réda Khmamouche¹, Yassir Sbitti¹, Tarik Mahfoud¹, Rachid Tanz¹, Aziz Bazine¹, Yassine Moussaid¹, Adil Debbagh¹, Tariq Namad¹, Mohamed Ichou¹, Hassan Errihani²

1. Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Service d'Oncologie médicale, Rabat (Maroc)

2. Institut National d'Oncologie, Service d'Oncologie médicale, Rabat (Maroc)

■ Résumé

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal exerçant une activité antiangiogénique. Son utilisation apporte un gain en survie dans plusieurs localisations tumorales en phase métastatique dont le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du rein et le cancer bronchique non à petites cellules. Ce traitement est pourvoyeur de toxicités spécifiques comme l'hypertension artérielle, la protéinurie, les perforations digestives ou les événements thromboemboliques artériels.

Mots-clés

Bevacizumab, Hyperlipémie, Toxicité

■ Abstract

Bevacizumab (Avastin®) is an antibody humanized monoclonal neutralizing anti-VEGF (anti-growth factor vascular endothelial) exerting anti-angiogenic activity. It has shown its impact on relapse-free survival of patients treated for metastatic tumors including breast cancer, colorectal cancer, kidney cancer and non small cell lung cancer. This treatment is a provider of specific toxicities such as hypertension, proteinuria, gastrointestinal perforation or arterial thromboembolic events.

Keywords

Bevacizumab, Hyperlipemia, Side effect

■ Introduction

Le bevacizumab est le premier anticorps monoclonal recombinant humanisé anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui inhibe l'angiogenèse (Fig. 1). Il bloque l'activité du VEGF [1]. Sa demi-vie terminale est d'environ 20 jours [1]. Associé à la

Nous rapporterons une série de 7 cas d'hyperlipémies apparues (5 cas) ou s'étant aggravées (2 cas) lors d'un traitement par bevacizumab. Tous nos malades ont évolué favorablement par les mesures hygiéno-diététiques, associées ou non à un traitement médical par statines.

We report a series of seven cases who received this therapy including 5 patients who had no dyslipidemia before treatment and 2 cases who had increased their initial lipid profile.

All the patients were placed under Lifestyle and diet, associated or not to medical treatment by statins. The evolution was favorable in all cases.

chimiothérapie, il augmente la survie dans plusieurs localisations tumorales. Il a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le Cancer Colorectal (CCR), le cancer du sein, le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), et en association à l'interféron dans le cancer du rein [2,3]. Le profil de toxicité spécifique du bevacizumab est aujourd'hui établi et

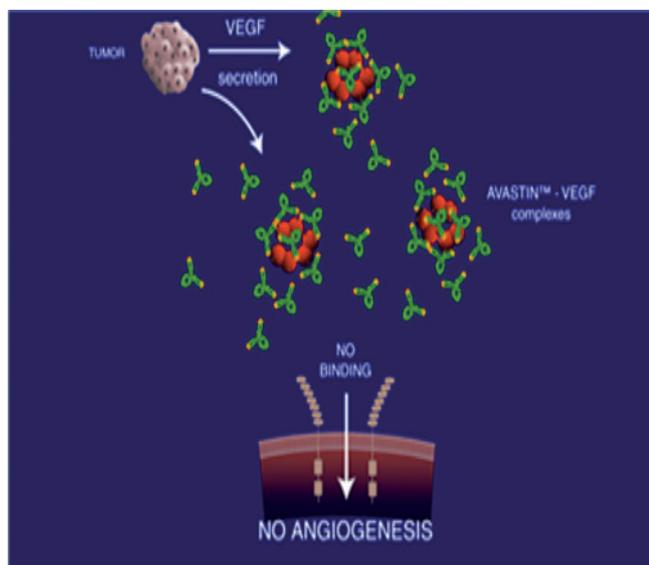


Figure 1
Mode d'action de bevacizumab

concordant sur les données de plusieurs essais de phase III [2,3]. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'Hypertension Artérielle (HTA), les accidents hémorragiques, la perforation gastro-intestinale, les évènements thromboemboliques artériels et la protéinurie [4].

Notre travail rapporte une série de 7 observations de patients suivis à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat pour cancer colorectal métastatique ou cancer du sein métastatique sous bevacizumab associé à une chimiothérapie. Notre intérêt portera sur le profil lipidique avant et après administration de cette thérapie ciblée.

■ Observations cliniques

Dans cette série de 7 cas, 5 patients ont développé une hyperlipémie « *de novo* », alors que 2 autres ont majoré leurs chiffres d'hyperlipidémie initiale. Aucun de nos patients ne présentait de syndrome métabolique ou d'antécédent familial de dyslipidémie. Tous nos malades ont évolué favorablement par mesures hygiéno-diététiques seules ou en association à un traitement par statines. Tous les bilans lipidiques ont été réalisés dans notre laboratoire avec des valeurs normales de Cholestérol Total (CT) comprises **entre 1,5 et 2 g/l** et de TriGlycérides (TG) comprises **entre 0,6 et 1,5 g/l**.

Observation n° 1

M^{me} E.T., âgée de 56 ans, est suivie pour cancer du sein gauche métastatique au niveau hépatique et pleural. Elle a été mise sous docétaxel à la dose de 100 mg/m² associé au bevacizumab

(Avastin®) à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. Le bilan lipidique avant traitement était normal avec un taux de cholestérol total (CT) à 1,8 g/l et de triglycérides (TG) à 1,5 g/l. Après 3 cures, le taux de CT s'est élevé à 2,46 g/l et les TG à 1,92 g/l.

La patiente a été mise sous mesures hygiéno-diététiques en association avec un traitement médical par les statines (simvastatine : 20 mg/jour), le contrôle après 3 mois était favorable avec une cholestérolémie à 2 g/l et une triglycémidémie à 1,2 g/l.

Observation n° 2

M^{me} A.R., âgée de 43 ans, suivie pour cancer du sein droit métastatique au poumon, a été mise sous docétaxel et bevacizumab à dose de 7,5 mg/kg/3 semaines ; le taux de CT avant traitement était de 2 g/l et les TG à 1,8 g/l. Après 3 cures, le taux de CT était à 2,83 g/l et les TG à 2,23 g/l, la patiente a été mise sous simvastatine 20 mg/jour, le contrôle après 3 mois de traitement était favorable avec une baisse des chiffres de cholestérolémie à 2 g/l et de triglycémidémie à 1,8 g/l.

Observation n° 3

M^{me} D.A., âgée de 42 ans, suivie pour cancer du sein droit métastatique au niveau osseux et hépatique, a été mise sous docétaxel, bevacizumab et ibandronate. Le bilan lipidique avant traitement a permis de noter un CT à 1,9 g/l et des TG à 1,5 g/l. Après 3 cures, le taux de CT s'est élevé à 2,48 g/l et les TG à 1,84 g/l. Après 6 cures, le taux de CT était 2,58 g/l les TG à 4 g/l, la patiente a alors été mise sous régime pauvre en graisses, et l'évolution était favorable après 3 mois avec un taux de CT à 2,05 g/l et de TG à 1,90 g/l.

Observation n° 4

M^{me} A.H., 45 ans, suivie pour cancer du sein droit métastatique au foie, a été mise sous docétaxel et bevacizumab à dose de 7,5 mg/kg tous les 21 jours. Le bilan lipidique avant le traitement a retrouvé un cholestérol total à 2 g/l et des triglycérides à 1,3 g/l. Après 3 cures, le taux de CT s'est élevé à 2,20 g/l et les TG à 1,80 g/l. La patiente a été mise sous Mesures Hygiéno-Diététiques (MHD) seules, ce qui a permis de normaliser les chiffres de cholestérolémie et de triglycémidémie au bout de 3 mois.

Observation n° 5

M. O.M., âgé de 64 ans, est suivi pour cancer rectal avec évolution secondaire hépatique et ganglionnaire, mis sous chimiothérapie associant l'oxaliplatine à la dose de 130 mg/m², la capécitabine à la dose de 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, et le bevacizumab à la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. Le bilan lipidique avant traitement a retrouvé un taux de CT à 1,8 g/l et des TG à 1,11 g/l. Après 3 cures, le taux de CT s'est élevé à 2,40 g/l et les TG à 1,80 g/l. Le patient a été mis sous régime pauvre en lipides par un diététicien et a été bien suivi, et le contrôle après 3 mois de traitement était satisfaisant avec un taux de CT à 1,8 g/l et des TG à 1,2 g/l.

Observation n° 6

M^{me} B.R., âgée de 48 ans, est suivie pour un cancer colique gauche métastatique au niveau ganglionnaire ; elle a été mise sous oxaliplatine, capécitabine et bevacizumab à dose de 7,5 mg/kg/3 semaines. La patiente avait initialement une cholestérolémie à 2,6 g/l avant le traitement. Après 3 cures, le taux s'est élevé à 3,6 g/l. La patiente a été mise sous MHD en association à 20 mg/jour de simvastatine. L'évolution a été favorable avec baisse du chiffre de CT à 2,41 g/l après 3 mois de traitement.

Observation n° 7

M. J.D. a 50 ans et il est suivi pour un cancer colique gauche métastatique d'emblée au niveau du foie ; il a été mis sous oxaliplatine, capécitabine et bevacizumab tous les 21 jours. Le bilan lipidique avant traitement a montré une CT à 2,9 g/l et une triglycéridémie à 1,5 g/l. A la 2^e cure, le taux de CT était de 3,2 g/l et celui des TG à 1,8 g/l. Le patient a été mis sous MHD, ceci a permis de baisser les chiffres de cholestérol total à 2,4 g/l après 3 mois.

■ Discussion

Parmi les 60 patients qui étaient sous bevacizumab dans notre service pour un cancer du sein ou colorectal métastatique, il a été constaté une élévation des chiffres de CT et de TG chez 5 patients qui ne présentaient pas cette anomalie avant traitement, alors que 2 patients ont majoré leurs chiffres de cholestérolémie initiale. Cet effet n'a jamais encore été rapporté dans les différentes séries de la littérature.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés dans les essais cliniques étaient : l'asthénie, la diarrhée, l'hypertension artérielle, l'épistaxis, les douleurs abdominales et la protéinurie [4]. Les effets secondaires graves décrits dans la littérature étaient : la perforation gastro-intestinale, les hémorragies et les thromboembolies artérielles [4].

■ Conclusion

L'hyperlipémie pourrait représenter un effet secondaire non décrit car non recherché de cette thérapeutique antiangiogénique. Ceci pourrait être exploré et confirmé à grande échelle afin d'en appréhender le mécanisme physiopathologique et déboucher sur des conseils thérapeutiques chez certains patients traités par bevacizumab afin de ne pas aggraver leur statut cardiovasculaire.

■ Références

1. Vincent Launay-Vacher and Jean-Baptiste Rey. ASCOPHARMA June 2008.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
3. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;18S:Abst7514.
4. Avastin Summary of Product Characteristics. Available from <http://emc.medicines.org.uk/> Last accessed September 2009.