

Anti-angiogéniques, cicatrisation et chirurgie

Aspects pratiques

Éric Dansin

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

<e-dansin@o-lambret.fr>

L'angiogenèse représente un processus central et primordial de la cicatrisation ; il est donc tout à fait légitime de s'interroger sur les conséquences des traitements anti-angiogéniques (AA) en cas de plaies ou plus largement dans les suites d'un acte chirurgical [1]. Faut-il réellement craindre des défauts de cicatrisation lorsqu'un patient est opéré après avoir reçu un agent AA ou quand l'administration d'un AA est prévue au décours d'un acte chirurgical ? Quelles précautions faut-il prendre dans ces circonstances fréquentes en pratique clinique ? Cet article évoquera en premier lieu certaines interventions chirurgicales lourdes (coliques, hépatiques, mammaires, thoraciques...), puis les situations de « petits » gestes tels que les poses de chambres implantables ou les biopsies réalisées en contexte carcinologique.

Dans ce domaine encore, c'est le bevacizumab, dont la demi-vie médiane est de 20 jours, qui a fait l'objet de plus d'études et de publications. Dès 2005, Scapaticci *et al.* rapportaient l'incidence des complications de cicatrisation chez les patients atteints de cancers colorectaux opérés avant (délai de 28 à 60 jours, groupe 1, n = 230) ou sous chimiothérapie associée au bevacizumab

(groupe 2, n = 75) [2]. Dans le groupe 1, les auteurs notaient 1,3 % de complications de cicatrisation. Dans un groupe de patients contrôles (opérés puis traités sans AA) le taux de complications de cicatrisation était de 0,5 %. Les auteurs concluaient que l'utilisation du bevacizumab dans un délai de 1 à 2 mois après une chirurgie digestive ne majorait pas le risque de complication de cicatrisation. En revanche, pour les patients opérés sous traitement comportant du bevacizumab (groupe 2), le taux de complications était de 13 % alors qu'il était de 3,4 % dans le groupe contrôle (patients opérés sous traitement sans AA) [2]. Cette publication posait la question d'un intervalle de sécurité entre l'utilisation d'un agent AA et un geste chirurgical et, en particulier, celle du risque de la chirurgie digestive lourde sous traitement AA. La question de l'impact des complications de cicatrisation sur la morbi-mortalité péri-opératoire a été abordée par D'Angélica *et al.* [3]. Sur un effectif de 32 patients opérés de métastases hépatiques de cancers colorectaux alors qu'ils avaient reçu du bevacizumab dans les 3 mois encadrant la chirurgie, ces auteurs ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative en termes de

morbidité péri-opératoire comparative à un groupe témoin. En conclusion, les auteurs décrivent leur pratique et recommandent le respect d'un intervalle de 6 à 8 semaines entre la fin d'un traitement par bevacizumab et la réalisation d'une hépatectomie [3]. Une recommandation d'expert reprend cette notion d'intervalle de 8 semaines entre la dernière dose de bevacizumab et la résection hépatique [4, 5]. L'analyse rétrospective de Reddy *et al.* portant sur 39 patients traités par irinotecan/oxaliplatine et bevacizumab dans un délai minimal de 8 semaines avant hépatectomie confirmait la sécurité apportée par cet intervalle : aucune sur-morbidité n'était constatée [6]. L'étude rétrospective plus récente de Kesmodel *et al.* ne retrouvait pas de différence en termes de complications post-opératoires d'une hépatectomie entre les 81 patients métastatiques traités par chimiothérapie néo-adjuvante associée au bevacizumab et les 44 patients traités sans AA puis opérés (tableaux 1 et 2) [7]. Les travaux de Pavlidis sur modèles animaux fournissent possiblement l'explication de ces données cliniques favorables [8]. À partir des analyses histologiques et biochimiques d'anastomoses coliques réalisées sous ou sans bevacizumab chez le rat, cet auteur notait en effet l'absence de différences significatives en termes de synthèse de collagène, de fibrose et de résistance mécanique des anastomoses entre les groupes traités ou non [8]. Même si les intervalles appropriés pour le bevacizumab dans d'autres types de chirurgie (résection et/ou reconstruction mammaire, néphrectomie...) ont été moins étudiés, la revue de la littérature rapportée par Gordon *et al.* suggère la pertinence d'un délai de 6 à 8 semaines entre la dernière administration de bevacizumab et tous types de chirurgie lourde [9]. Une cicatrisation complète ou un intervalle minimal de 28 jours après la chirurgie lourde sont recommandés avant introduction du bevacizumab (figure 1) [9]. Certaines données de tolérance sont disponibles pour une chirurgie mammaire, gynécologique ou thoracique réalisée à distance du bevacizumab. L'analyse du sous-groupe des patientes métastatiques ayant dû subir un geste chirurgical (n = 827) après leurs inclusions dans les essais AVADO (n = 736) et ATHENA (n = 2 251) a apporté des informations sur la sécurité de la chirurgie chez des patientes ayant reçu du bevacizumab. Il s'agissait dans 35 % des cas (490/1 411) d'interventions majeures (mastectomie, tumorectomie, curage, ostéosynthèse, hépatectomie...). Il était conseillé, en cas de chirurgie, de respecter un intervalle minimal de 6 semaines entre l'arrêt du bevacizumab et la chirurgie et 28 jours d'attente (ou une cicatrisation complète) entre la chirurgie et

Tableau 1. Hépatectomie pour métastases de cancer colorectal avec ou sans bevacizumab en induction. Complications post-opératoires. Analyse rétrospective.

	Groupe de traitement				p
	CTX (n = 44)		CTX + BV (n = 81)		
Complication	N	%	N	%	
Cicatrisation	11	25	23	28	0,68
Hépto-biliaire	5	11	4	5	0,28
Cardiovasculaire	1	2	3	4	1,0
Pulmonaire	2	5	11	14	0,14
Rénale	1	2	0	2	0,35
Anastomotique	0	0	1	1	1,0
Infectieuse	1	2	7	9	0,26
Mortelle	1	2	1	1	1,0
Autres	1	2	8	10	0,1

CTX : chimiothérapie ; BV : bevacizumab. D'après [7].

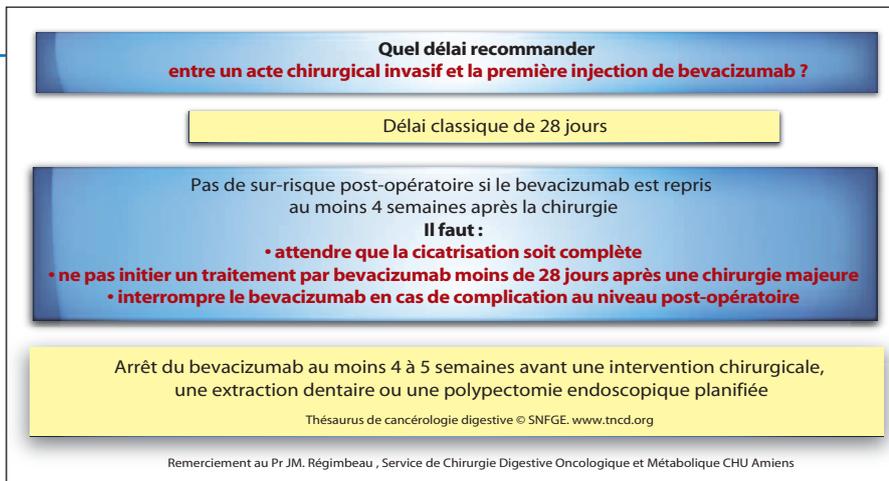


Figure 1. Recommandations pratiques sur bevacizumab et chirurgie lourde.

Tableau 2. Principaux essais sur chirurgie digestive et bevacizumab. Complication de cicatrisation.

Auteurs	N	Complication	Traitement	Incidence (%)		
Hurwitz <i>et al.</i> (2004)	80	Défaut de cicatrisation/saignement	Cx	0		
			Cx + Bev	3		
			Cx + Irino + Bev	11		
Hurwitz <i>et al.</i> (2004)	39	Défaut de cicatrisation/saignement Déhiscence de la plaie	Cx + Bev	15		
			Cx	4		
			Cx + Bev Cx	1 1		
Scappaticci <i>et al.</i> (2005)	1132	Défaut de cicatrisation Chirurgie avant Bev	Cx + Bev Cx	1 1		
			Défaut de cicatrisation Chirurgie sous Bev	Cx + Bev Cx	13 3	
		D'Angelica <i>et al.</i> (2007)		64	Défaut de cicatrisation	Cx + Bev (pré)
			Cx + Bev (post)			31
Cx + Bev (pré et post)	38					
—	38					

Cx : chimiothérapie ; Bev : bevacizumab ; Irino : irinotecan ; Pré : préopératoire ; Post : post-opératoire ; — : contrôle. D'après [9].

la reprise du bevacizumab. Dans ces conditions, les taux de complications sévères de cicatrisation (grade ≥ 3) étaient respectivement de 1,8 % et 1,3 % [10]. La revue générale de Sharma souligne le risque plus marqué de complication de cicatrisation lors de l'utilisation du bevacizumab en induction par rapport à son emploi en situation adjuvante. Cet article propose des algorithmes d'utilisation du bevacizumab dans différentes indications chirurgicales et notamment en cas de reconstruction mammaire (figure 2) [11].

L'étude rétrospective de Sehouli isolait 10 patientes lourdement prétraitées et opérées pour cancer ovarien après bevacizumab [12]. Cet auteur ne signalait aucune complication de cicatrisation dans les 3 cas de chirurgie de cytoréduction. En revanche sur les 7 patientes opérées en urgence pour occlusion et/ou perforation intestinale il était observé 6 cas de complications de cicatrisation [12]. Les conclusions de l'essai prospectif randomisé de Okines *et al.* dans le cancer œso-gastrique résecable

s'avaient plus favorables [13]. En effet, il n'y avait aucune différence en termes de retard de cicatrisation, fuite anastomotique et hémorragie digestive entre les patients opérés après chimiothérapie comportant (n = 99) ou non (n = 91) du bevacizumab [13].

Les données physiopathologiques et cliniques sont plus rares pour les inhibiteurs de tyrosine kinases (TKI-VEGFR) tels que sunitinib et sorafenib. Pour ces derniers, tenant compte de leurs demi-vies respectives de 40-60 heures et 24-48 heures, une recommandation empirique évoque un intervalle libre de 1 semaine entre l'arrêt du TKI-VEGFR et la chirurgie [14]. Après néphrectomie, le délai d'attente avant l'introduction des AA n'est pas établi sur des données solides et il est d'usage d'attendre 4 semaines bien qu'une augmentation des complications de cicatrisation n'ait pas été démontrée avec un délai plus court. Ces aspects et la nécessité d'essais prospectifs portant sur cette problématique de la cicatrisation sous AA avant et/ou après chirurgie (digestive, mammaire,

rénale, thoracique, neurologique) sont abordés dans la revue générale largement référencée de Bose *et al.* publiée en 2010 (tableau 3) [15]. Le développement du bevacizumab en oncologie thoracique et spécialement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en adjuvant ou en induction incite à évaluer le risque de complications de cicatrisation en chirurgie thoracique [16]. L'essai de Finley comportait une induction par cisplatine/docetaxel associés au bevacizumab chez 30 patients atteints de CBNPC opérables [17]. Les patients recevaient 3 cycles du triplet et un cycle de chimiothérapie sans AA avant la résection thoracique. La morbi-mortalité était identique dans les deux groupes. On notait toutefois 7 cas de toxicités sévères dans le groupe AA avec 2 empyèmes, 1 fistule et 1 hémorragie digestive [17]. Bose indique que son équipe respecte un intervalle de 4 semaines entre la dernière administration du bevacizumab et une résection de type wedge ou lobectomie. En revanche, en cas d'interventions thoraciques plus complexes (résection pariétale, bronchoplastie, pneumonectomie...), le délai préconisé est de 6 à 8 semaines [15]. Il n'y a pas de données sur le risque de complications de cicatrisation sous AA pour les gestes thoraciques moins invasifs (thoracoscopie, drainage pleural tunnélisé, médiastinoscopie, médiastinotomie) mais un intervalle de 4 semaines est à conseiller avant l'initiation du bevacizumab [18].

À côté des situations chirurgicales lourdes, les impératifs diagnostiques et/ou thérapeutiques, comme les abords biopsiques et la pose de chambres implantables soulèvent également la question du risque de complications de cicatrisation sous AA. On notera que les dernières recommandations de l'ASCO sur les accès veineux centraux (tunnélisés ou non, implantables, PICC...) n'abordent pas du tout la conduite à tenir en cas de traitement par AA [19]. Almhanna *et al.* décrivaient pourtant en 2008 trois observations d'érosion cutanée sur chambre implantable [20]. Cette complication survenait respectivement 5, 6 et 2 mois après la pose de la chambre chez des patients traités par AA dans les 2 semaines suivant l'implantation [20]. L'analyse rétrospective de Zawacki *et al.* portait sur 195 chambres implantées chez 189 patients traités par bevacizumab dans les 4 mois suivant la pose [21]. Les auteurs rapportent 3,1 % de complication de cicatrisation imposant le retrait du matériel. Les délais moyens entre la pose et l'administration du bevacizumab étaient de 16,9 jours en l'absence de complications de cicatrisation et de 10,8 jours en présence de complications ($p = 0,015$) [21]. À partir d'un effectif supérieur de 1 108

Tableau 3. Principaux traitements anti-angiogéniques : données pharmacologiques et recommandations pratiques.

Anti-angiogénique (AA)	Indications (AMM /en développement*)	Demi-vie	Recommandations Intervalle AA - chirurgie	Recommandations Intervalle AA - accès veineux central
Bevacizumab	Glioblastome, CCR, sein, CBNPC, rein	≈20 jours	Arrêt AA et chirurgie lourde : 6 à 8 sem Reprise AA après chirurgie lourde : 4 sem et cicatrisation complète	7 à 14 jours
Pazopanib	Rein	31-35 h		
Sorafenib	CHC, rein	≈ 24-48 h	Arrêt AA et chirurgie : 1 sem Néphrectomie et début des AA : 4 sem	
Sunitinib	GIST, rein	≈ 40-60 h	Arrêt AA et chirurgie : 1 semaine Néphrectomie et début des AA : 4 sem	
Aflibercept*	CBNPC, pancréas, ovaire, prostate, CCR	≈ 14 jours		
Axinitib	Rein	≈ 2-5 h		
BIBF 1120*	CBNPC	≈ 14-23 h		
Cediranib*	CBNPC, CCR, gliob, ovaire, voies biliaires	≈ 22 h		
ILC-1121b* (MoAb)	Sein, estomac	≈ 18 jours		
Motesanib* (AMG706)	CBNPC	≈ 4-7 h		

CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; Gliob : glioblastome. D'après [15].

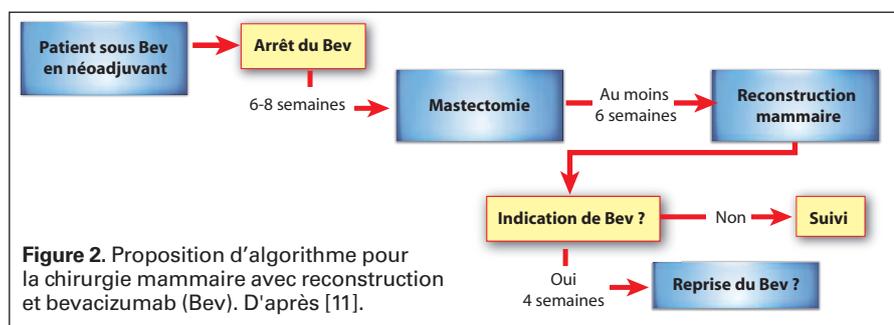


Figure 2. Proposition d'algorithme pour la chirurgie mammaire avec reconstruction et bevacizumab (Bev). D'après [11].

chambres posées en présence de bevacizumab, Erinjeri *et al.* identifiaient 0,9 % de complications [22]. Les taux de retrait pour complication de cicatrisation passaient respectivement de 2,4 %, 1,4 % et 0,9 % selon que le bevacizumab était introduit dans les 24 heures, 7 jours ou 14 jours après la pose. Pour ces auteurs, un intervalle libre inférieur à 14 jours représente un facteur de risque significatif de complication qui risque d'imposer le retrait de la chambre [22]. Ce délai de 14 jours n'a cependant pas été confirmé par d'autres publications qui retrouvent un risque faible de complication de cicatrisation quand des intervalles libres variant de 5 à 10 jours sont respectés [21, 23, 24]. L'étude de Kriegel *et al.* étudie le risque de complication de cicatrisation et de thrombose des chambres implantables chez 237 patientes atteintes de cancers mammaires métastatiques traitées par bevacizumab et chez 4 196 patientes ne recevant pas et n'ayant pas reçu d'agent AA [23]. Les auteurs constatent, dans le groupe bevacizumab, 4,76 % de retrait lié aux complications et dans tous ces cas, le traitement AA avait été introduit dans un délai inférieur à 7 jours par rapport à la pose. Chez les 150 patientes ayant reçu du bevacizumab moins de 7 jours après la pose, le taux de complications de cicatrisation était de 8,6 %. Dans le groupe sans

bevacizumab, le taux de complications était de 0,19 %. En revanche, le risque de thrombose de la chambre n'est pas significativement différent selon l'administration ou non de bevacizumab : respectivement 1,5 % et 1,2 % dans les 2 groupes de patientes. Ainsi et au moins pour le cancer mammaire métastatique, le respect d'un délai de 7 jours entre la pose d'une chambre et l'introduction du bevacizumab apparaît comme une précaution efficace [23]. La place du bevacizumab en situation d'induction, adjuvante ou encore de maintenance et le développement d'autres AA justifie une attention particulière des cliniciens sur ces problèmes de tolérance et de complications potentielles. La récente alerte des autorités sanitaires (EMA et ANSM) sur le risque de fasciite nécrosante sous bevacizumab renforce l'intérêt d'une vigilance. De rares observations de fasciite nécrosante ont en effet été rapportées sur bevacizumab survenant notamment dans un contexte de complications de cicatrisation. L'intégration des AA dans les stratégies multimodales impose la prise en compte de ces intervalles entre AA et geste chirurgical et de leur respect pour optimiser le rapport bénéfice/risque des traitements. Les discussions multidisciplinaires permettent justement de connaître les impératifs

de chaque intervenant et d'établir la séquence thérapeutique optimale.

Liens d'intérêts : aucun.

Remerciements au Pr. J.M. Régimbeau, Service de chirurgie digestive oncologique et métabolique, CHU Amiens, France.

Références

1. Bao P, *et al.* *J Surg Res* 2009 ; 153 : 347-58.
2. Scappaticci FA, *et al.* *J Surg Oncol* 2005 ; 91 : 173-80.
3. D'Angelica M, *et al.* *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 759-65.
4. Thornton AD, *et al.* *Br J Surg* 2006 ; 93 : 1456-63.
5. Ellis LM, *et al.* *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4853-5.
6. Reddy SK, *et al.* *J Am Coll Surg* 2008 ; 206 : 96-106.
7. Kesmodel SB, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5254-60.
8. Pavlidis ET, *et al.* *Int J Colorectal Dis* 2010 ; 25 : 1465-73.
9. Gordon CR, *et al.* *Ann Plast Surg* 2009 ; 62 : 707-9.
10. Cortés J, *et al.* *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 475-81.
11. Sharma K, Marcus JR. *Ann Plast Surg* 2012 ; Aug 3.
12. Sehouli J, *et al.* *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 1326-33.
13. Okines AF, *et al.* *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 702-9.
14. Chen HX, Cleck JN. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 ; 6 : 465-77.
15. Bose D, *et al.* *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 373-82.
16. Dansin E, *et al.* *Rev Pneumol Clin* 2013 ; 69 : 159-69.
17. Finley DJ, *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009 ; 27 : abst 7559.
18. Gounant V, *et al.* *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 221-6.
19. Schiffer CA, *et al.* *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1357-70.
20. Almhanna K, *et al.* *Anticancer Drugs* 2008 ; 19 : 217-9.
21. Zawacki WJ, *et al.* *J Vasc Interv Radiol* 2009 ; 20 : 624-7.
22. Erinjeri JP, *et al.* *Cancer* 2011 ; 117 : 1296-301.
23. Kriegel I, *et al.* *Anticancer Drugs* 2011 ; 22 : 1020-3.
24. Perol M, *et al.* *Lett Pneumol* 2009 ; 12 : 14-9.