

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019

THÈSES 2019/TOU3/2026

THÈSE

Pour le DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR en PHARMACIE
SPECIALITÉ INNOVATION PHARMACEUTIQUE et RECHERCHE

Présentée et soutenue publiquement par
Joris GUYON

Sécurité cardiovasculaire des médicaments anticancéreux agissant sur l'angiogenèse

Le 18 juin 2019 à Toulouse et Bordeaux

Directeur de thèse :
Madame le Docteur Pernelle NOIZE

JURY

Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT
Madame le Docteur Mireille CANAL-RAFFIN
Monsieur le Docteur Vincent SERVANT
Madame le Docteur Haleh BAGHERI
Madame le Docteur Laurence DIGUE

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur



**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

| | | |
|----|---------------|----------------------|
| M. | BENOIST H. | Immunologie |
| M. | BERNADOU J | Chimie Thérapeutique |
| M. | CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. | CHAVANT L. | Mycologie |
| M. | MOULIS C. | Pharmacognosie |
| M. | ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. | SALLES B. | Toxicologie |
| M. | SIE P. | Hématologie |

Professeurs des Universités

| Hospitalo-Universitaires | | Universitaires | | |
|---------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Mme | AYYOUB M. | Immunologie | Biologie | |
| M. | CHATELUT E. | Pharmacologie | Chimie pharmaceutique | |
| Mme | DE MAS MANSAT V. | Hématologie | Chimie thérapeutique | |
| M. | FAVRE G. | Biochimie | Toxicologie - Sémiologie | |
| Mme | GANDIA P. | Pharmacologie | Biochimie | |
| M. | PARINI A. | Physiologie | Physiologie | |
| M. | PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie – Virologie | Pharmacognosie | |
| Mme | ROQUES C. | Bactériologie – Virologie | Pharmacologie | |
| Mme | ROUSSIN A. | Pharmacologie | Pharmacie Galénique | |
| Mme | SALLERIN B. | Pharmacie Clinique | Toxicologie - Sémiologie | |
| M. | VALENTIN A. | Parasitologie | Chimie analytique | |
| | | | Mme BARRE A. | Biologie |
| | | | Mme BAZIARD G. | Chimie pharmaceutique |
| | | | Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| | | | Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| | | | Mme COUDERC B. | Biochimie |
| | | | M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| | | | M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| | | | M. GAIRIN J-E. | Pharmacologie |
| | | | Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| | | | Mme MULLER-STAUMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| | | | Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| | | | M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| | | | Mme SIXOU S. | Biochimie |
| | | | M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| | | | Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| | | | M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | | |
|-----|----------------------|----------------------|
| M. | CESTAC P. (*) | Pharmacie Clinique |
| Mme | JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. | PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme | ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme | SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme | THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | | |
|-----|-------------------------|---------------------------|
| Mme | ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme | AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. | BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme | BON C. | Biophysique |
| M. | BOUJILA J. (*) | Chimie analytique |
| M. | BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme | CABOU C. | Physiologie |
| Mme | CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme | CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme | COLACIOS C. | Immunologie |
| Mme | COSTE A. (*) | Parasitologie |
| M. | DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme | DERAEVE C. | Chimie Thérapeutique |
| Mme | ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme | EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme | EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme | FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme | FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme | HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme | JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme | LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme | LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme | LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. | LEMARIE A. | Biochimie |
| M. | MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme | MIREY G. (*) | Toxicologie |
| Mme | MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. | OLICHON A. | Biochimie |
| Mme | REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique |
| M. | SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. | STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. | SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme | TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme | TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme | VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |
| Mme | WHITE-KONING M. (*) | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | | |
|-----|----------------|----------------------|
| Mme | LARGEAUD L. | Immunologie |
| M. | MOUMENI A. | Biochimie |
| M. | METSU D. | Pharmacologie |
| Mme | PALUDETTO M.N. | Chimie thérapeutique |
| M. | PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme | SALABERT A.S | Biophysique |

Assistant Associé des Universités

| | | |
|-----|------------|-------------|
| Mme | MARTINI H. | Physiologie |
|-----|------------|-------------|

Remerciements

Au Président et aux Membres du jury :

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Etienne Chatelut, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse ainsi que pour son implication dans mon cursus. Vous pouvez être assuré de mon sincère respect et de ma profonde gratitude.

Je remercie également Madame le Docteur Mireille Canal-Raffin, Maître de Conférence universitaire, pour l'honneur qu'elle me fait en participant à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Docteur Vincent Servant, pour avoir accepté de prendre part à mon jury, soyez assuré de l'honneur que vous me faites.

Je souhaite remercier Madame le Docteur Haleh Bagheri, pour m'avoir encadré et pour ces précieux conseils au cours de mon internat. Je tiens à lui exprimer mes remerciements pour l'honneur qu'elle me fait en participant à ce jury. Je garderai un excellent souvenir de votre bienveillance.

Je voudrais remercier Madame le Docteur Laurence Digue, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Pernelle Noize, je te remercie de m'avoir proposé ce sujet, de m'avoir encadré, de toute la patience et la disponibilité dont tu as fait preuve à mon égard. Je tiens aussi à t'exprimer mes remerciements pour tes conseils et tes remarques qui m'ont permis d'améliorer la qualité de mes travaux.

A tous ceux qui ont été impliqués dans ce projet et au cours de mon internat :

Je souhaite remercier Monsieur le Professeur Antoine Pariente, pour son accueil dans le centre de pharmacovigilance ainsi que pour sa participation pour la mise en œuvre du projet. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

J'aimerais remercier Amandine Gouverneur pour tous ses conseils avisés et pour le temps qu'elle a consacré dans la mise en œuvre de l'étude.

Pour tout le soutien et l'implication au cours de mon internat, je tiens à remercier Monsieur le Professeur Andréas Bikfalvi. Je vous exprime également toute ma reconnaissance de m'avoir accueilli au sein de votre équipe et pour vos précieux enseignements.

Merci à Thomas Daubon pour son encadrement et sa patience. J'apprécie le temps que tu me consacres pour partager tes connaissances, toujours dans la bonne humeur.

Je remercie l'équipe du LAMC pour leur accueil et leur gentillesse.

A ma famille :

A mes parents, merci pour votre soutien et votre écoute tout au long de mes études. Je vous remercie pour votre présence, vos encouragements et d'avoir toujours cru en moi.

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude à mon frère et à ma sœur qui ont eu le droit mais surtout le privilège de me supporter pendant la majeure partie de leur vie.

A Mémée, je voudrais te remercier pour tous les bons moments passés ensemble.

A Mamie Yoyo, je te remercie de tout l'amour que tu m'as donné.

A Tata Louissette, merci d'avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études.

A Papi Robert, Mamie Dédée et Papi Nono que j'aurais aimé avoir à mes côtés en ce jour si important.

A George et Véronique, je souhaite sincèrement vous remercier pour votre précieuse aide et votre soutien.

Et puis surtout à toi Marie, je ne saurais assez te remercier pour tous les merveilleux moments passés et à venir. Je te remercie pour ton amour quotidien indéfectible, ton soutien et ton optimisme.

A mon futur petit bout, je te dédis ce travail et je suis impatient de te rencontrer.

A mes amis :

A mes amis d'enfance, Louis, Clément et Raphaël pour tout le temps passé au stade ou dans la forêt, à jouer aux cartes ou aux jeux vidéos.

A mes amis Paul, Julie, Sylvain, Romain, Yassin avec qui nous avons usé les bancs de la fac de Besançon.

A mon Juju de compétition, le samouraï indélogeable de l'internat.

A mes amis de l'internat et nos soirées mémorables.

A mes amis de psy pour leurs consultations gratuites et leur groupe de parole, je n'ai pas encore eu l'occasion de parler de mes règles avec vous, mais ça ne saurait tarder.

Et puis :

A tous ceux que je n'ai pas pu citer mais qui se reconnaîtront ! Merci !

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Abréviations | 3 |
| Listes des figures, tableaux et annexes | 4 |
| Introduction générale | 5 |
| I. Les vaisseaux sanguins et l'angiogenèse | 6 |
| 1. Historique | 6 |
| 2. Description des vaisseaux sanguins | 8 |
| 3. Néovascularisation | 9 |
| 4. Angiogenèse | 9 |
| a. Généralités..... | 9 |
| b. Mécanismes classiques..... | 10 |
| c. Facteurs angiogéniques | 11 |
| d. Angiogenèse et cancer..... | 13 |
| II. Médicaments anticancéreux inhibiteurs de l'angiogenèse..... | 14 |
| 1. Généralités..... | 14 |
| 2. Mécanismes d'action..... | 14 |
| 3. Classification..... | 15 |
| III. Développement et évaluation des médicaments | 18 |
| 1. Etapes de développement d'un médicament | 18 |
| a. Choix du candidat..... | 18 |
| b. Développement pré-clinique | 19 |
| c. Développement clinique..... | 19 |
| d. Autorisation de Mise sur le Marché | 20 |
| 2. Evaluation post-AMM des médicaments | 20 |
| Sécurité cardiovasculaire des médicaments anticancéreux agissant sur l'angiogenèse ... | 23 |
| I. Contexte et Justification..... | 24 |
| II. Objectif..... | 24 |
| III. Méthode | 25 |
| 1. Source de données | 25 |
| 2. Données disponibles..... | 25 |
| 3. Constitution de la population d'étude | 26 |
| 4. Analyse statistique..... | 26 |
| a. Analyse descriptive | 26 |
| b. Analyses de disproportionnalité | 27 |
| 5. Aspects réglementaires..... | 27 |

| | |
|---|----|
| IV. Résultats..... | 28 |
| 1. Sélection et description de la population d'étude..... | 28 |
| 2. Description des effets indésirables..... | 32 |
| 3. Résultats des analyses de disproportionnalité..... | 34 |
| 4. Descriptions particulières..... | 36 |
| a. Axée sur les décès..... | 36 |
| b. Axée sur les dissections artérielles..... | 36 |
| 5. Analyses stratifiées selon l'âge..... | 37 |
| a. Analyses descriptives..... | 37 |
| b. Analyses de disproportionnalité..... | 39 |
| V. Discussion / Conclusion..... | 40 |
| | |
| Bibliographie..... | 46 |
| Annexe..... | 52 |

Abréviations

Ang-2 : Angiopoïétine-2

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : *Common Technical Document*

DCI : Dénomination Commune Internationale

ICSR : *Individual Case Safety Reports*

EPC : *Endothelial Progenitor Cells*

EMA : *European Medicines Agency*

MEC : Matrice ExtraCellulaire

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

mTOR : *mechanistic Target Of Rapamycin*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIGF : *Placental Growth Factor*

PRR : *Proportional Reporting Ratio*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTK : Récepteur à Tyrosines Kinases

SNC : Système Nerveux Central

TGFβ : *Transforming Growth Factor Beta*

UMC : *Uppsala Monitoring Center*

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VEGFR : Récepteur au VEGF

WHO : *World Health Organization*

Classification médicamenteuse

Section I (MIDA) : médicaments inhibiteurs directs de l'angiogenèse

- Ia (IVEGF) : inhibiteurs du VEGF
- Ib (IKA) : inhibiteurs de protéines kinases intracellulaires

Section II (MIPK) : médicaments inhibiteurs de protéines kinases

- IIa (ImTOR) : inhibiteurs de mTOR
- IIb (IMK) : inhibiteurs de protéines multikinases

Termes MedDRA

SOC : *System Organ Class*

HLGT : *High-Level Group Terms*

HLT : *High-Level Terms*

PT : *Preferred Terms*

SMQ : *Standardized MedDRA Queries*

Lites des figures, tableaux et annexes

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Représentation du système sanguin par Galien | 7 |
| Figure 2 : Anatomie des vaisseaux sanguins | 8 |
| Figure 3 : Les différentes étapes de la néovascularisation (vasculogénèse et angiogénèse) | 11 |
| Figure 4 : Interaction des ligands VEGF avec leurs récepteurs | 13 |
| Figure 5 : Les différentes phases du développement tumoral | 13 |
| Figure 6 : Ciblage de la voie du VEGF | 15 |
| Figure 7 : Cycle de vie du médicament | 18 |
| Figure 8 : Diagramme de flux de sélection de la population d'étude | 28 |
| Figure 9 : Répartition des principaux médicaments antiangiogéniques suspectés | 29 |
| Figure 10 : Caractéristiques générales des ICSRs selon la classification médicamenteuse | 32 |
| Figure 11 : Fréquences des effets indésirables selon le SOC de la classification MedDRA | 33 |
| Figure 12 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques - effets indésirables cardiovasculaires | 35 |
| Figure 13 : Comparaison des fréquences des effets indésirables cardiovasculaires dans la population d'étude et dans la population des sujets décédés | 36 |
| Figure 14 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques - effets cardiovasculaires selon l'âge | 39 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Principaux facteurs clef de l'angiogénèse ainsi que leurs effets sur le réseau vasculaire | 12 |
| Tableau 2 : Classification des médicaments inhibiteurs de l'angiogénèse tumorale | 16 |
| Tableau 3 : Ensemble des médicaments à visée anti-angiogénique axés sur la voie du VEGF | 17 |
| Tableau 4 : Calcul du PRR pour un couple médicament – effet indésirable d'intérêt | 27 |
| Tableau 5 : Caractéristiques générales des ICSRs | 31 |
| Tableau 6 : Caractéristiques des ICSRs relatives aux médicaments anti-angiogéniques suspectés | 31 |
| Tableau 7 : Fréquences des effets indésirables cardiovasculaires d'intérêt | 33 |
| Tableau 8 : Caractéristiques des ICSRs rapportant des dissections artérielles | 37 |
| Tableau 9 : Caractéristiques des ICSRs selon l'âge des patients | 38 |
| Tableau 10 : Principales indications tumorales des AMM des médicaments les plus fréquemment suspectés | 41 |
| Tableau 11 : Liste des <i>Case Reports</i> de dissection artérielle sous inhibiteurs de l'angiogénèse | 43 |

Liste des annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1 : Critères d'identification des effets cardiovasculaires d'intérêt | 52 |
| Annexe 2 : Présentation de VigiBase® Extract | 53 |
| Annexe 3 : Caractéristiques des ICSRs selon la classification médicamenteuse | 54 |
| Annexe 4 : Caractéristiques des ICSRs selon les médicaments les plus fréquemment suspectés | 55 |
| Annexe 5 : Description des principaux effets indésirables selon le niveau SOC de la classification MedDRA | 56 |
| Annexe 6 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques – effets indésirables cardiovasculaires | 57 |
| Annexe 7 : Description des ICSRs dont le type de gravité est le décès | 58 |
| Annexe 8 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques – effets indésirables cardiovasculaires selon l'âge | 59 |

Introduction générale

I. Les vaisseaux sanguins et l'angiogenèse

1. Historique

Depuis les temps immémoriaux, le cœur et le sang ont toujours eu une importance majeure et centrale dans le corps, à la fois sources de vie et sièges de l'esprit. Le savoir archaïque des premiers hommes ne leur permettait pas de connaître exactement leur rôle mais ils s'en servaient pour réaliser de nombreux rites et cérémonies. Notre connaissance actuelle est le fruit d'un long cheminement fait de découvertes, d'expériences mais aussi de l'évolution de la mentalité humaine.

De nos jours, l'appareil cardiovasculaire est décrit comme un système fermé composé d'une pompe (le cœur) et de conduits (vaisseaux) dont le rôle principal est d'acheminer le sang à travers le corps. Dans la circulation systémique (ou grande circulation), le sang, oxygéné et riche en nutriments, est propulsé par le ventricule gauche du cœur vers les organes à travers les artères. Les capillaires sanguins assurent les échanges de gaz et de substances entre le sang et les organes. Une fois chargé en déchets métaboliques, en dioxyde de carbone et pauvre en dioxygène, le sang revient au cœur par les veines. Il est ensuite propulsé dans la circulation pulmonaire (ou petite circulation) par le ventricule droit du cœur. Le sang arrive dans les poumons par les artères pulmonaires, se réapprovisionne en oxygène et se débarrasse du dioxyde de carbone, puis retourne au cœur par les veines pulmonaires. Cette description anatomique s'est affinée à travers les époques en mettant un terme aux nombreuses théories antiques et médiévales (1).

Les premières évocations de ce système sont concomitantes à l'apparition de l'écriture. Par exemple, la conception du corps dans l'Égypte ancienne se réfère à un pantin traversé par un ensemble de conduits. Le cœur, élément central de l'organisme, permet la distribution des éléments vitaux à travers ces conduits. Il joue également un rôle intellectuel, émotionnel voir mystique (2). Dans la Grèce antique, les dissections d'animaux ont permis la réalisation des premières descriptions anatomiques. Parmi les médecins et philosophes de l'époque, Hippocrate (V^e siècle Av. J-C) s'est particulièrement intéressé au cœur et a initié la théorie des quatre humeurs (3). Plus tard, Galien (II^e siècle Ap. J-C) fut le premier à décrire le réseau sanguin laissant toutefois une interprétation erronée de son rôle : le sang, initialement produit par le foie, quitte le cœur mais n'y retourne pas, il est consommé en périphérie (Figure 1) (4). Galien apporte une multitude d'informations qui ont servi de modèle pendant plus d'un millénaire (1,5).

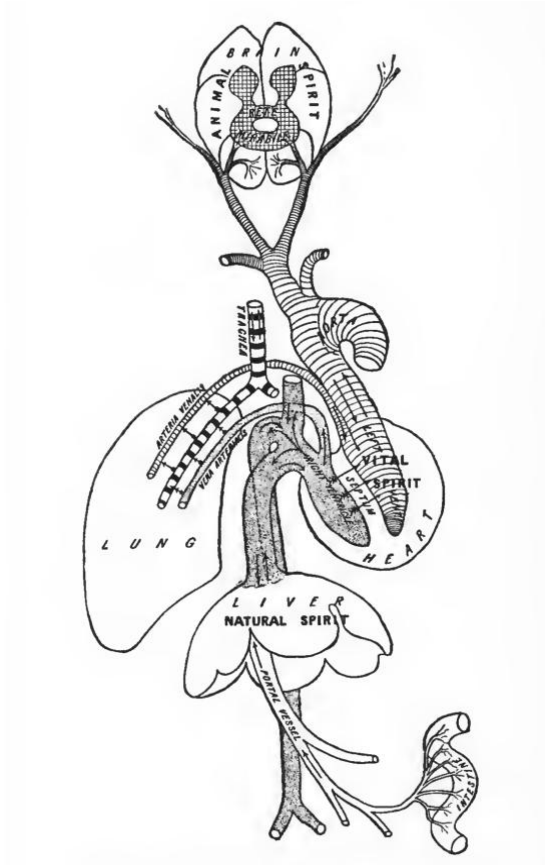


Figure 1: Représentation du système sanguin par Galien

Le sang est fabriqué par le foie à partir des nutriments provenant de l'intestin. Il est ensuite transporté vers le cœur pour être distribué à l'ensemble de l'organisme par les artères et les veines.

(Schéma reproduit avec autorisation et provenant du livre : "A Short History of Anatomy and Physiology from the Greeks to Harvey", (4)).

Ce n'est qu'à partir de la fin de la Renaissance (XVI^e siècle) que de nouvelles investigations sont réalisées (6,7). En 1543, Andreas Vesalius reprend et corrige certaines théories de Galien dans son ouvrage illustré *De humani corporis fabrica*. Son élève et successeur Realdo Colombo décrit en 1559 la circulation pulmonaire grâce à l'autopsie de nombreux cadavres humains (8). Les travaux d'Ibn Al-Nafis (médecin musulman), datés de 1242 mais seulement découverts au XX^e siècle, sont historiquement les premiers à décrire la circulation pulmonaire. Michel Servet, quant à lui, est le premier européen qui comprit le rôle de la petite circulation et de son lien entre l'air et le cœur. Théologien radical, il fut cependant condamné au bûche pour hérésie avec son ouvrage, publié en 1553 (9). Andrea Cesalpino introduit le terme de circulation sanguine en 1571 et montre que le sang circule grâce à l'action du cœur dans un circuit fermé (10). William Harvey fonde les bases de la circulation sanguine actuelle en 1628 avec son œuvre *De Motu Cordis*. Il a réalisé de nombreuses expérimentations et dissections animalières tout en s'appuyant sur les théories de ses prédécesseurs (7). Cependant, faute de technologie adéquate, il n'a pas pu expliquer le lien entre les réseaux artériel et veineux. Les capillaires sanguins qui assurent cette connexion sont découverts en 1661 par Marcello Malpighi grâce à la microscopie (11).

2. Description des vaisseaux sanguins

La structure ainsi que la composition des vaisseaux sanguins est variable selon leur fonction. Les capillaires, faisant la connexion entre les tissus et le sang, doivent être perméables pour faciliter les échanges de gaz et de nutriments. Ils sont uniquement composés d'une couche de cellules endothéliales reposant sur une lame basale. Les artères et les veines, dont le rôle est d'acheminer le sang à travers le corps, sont composées de trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice.

L'intima, couche la plus interne, tapisse la lumière du vaisseau. Elle est composée d'une simple couche de cellules endothéliales qui sont en contact direct avec le sang. La tunique centrale ou média est principalement constituée de cellules musculaires lisses qui assurent la protection ainsi que la contraction du vaisseau. Elle est délimitée par des membranes élastiques interne et externe. L'adventice, couche la plus externe, correspond au tissu conjonctif englobant les autres tuniques et permet l'ancrage des vaisseaux aux tissus voisins.

Les veines et les artères se différencient histologiquement par la densité de ces différentes tuniques selon leur rôle physiologique : les veines sont des conduits de drainage sanguin à faible pression utilisant un système de valves anti-reflux alors que les artères doivent maintenir une certaine pression pour assurer un débit sanguin continu afin d'acheminer le sang dans tout l'organisme (Figure 2).

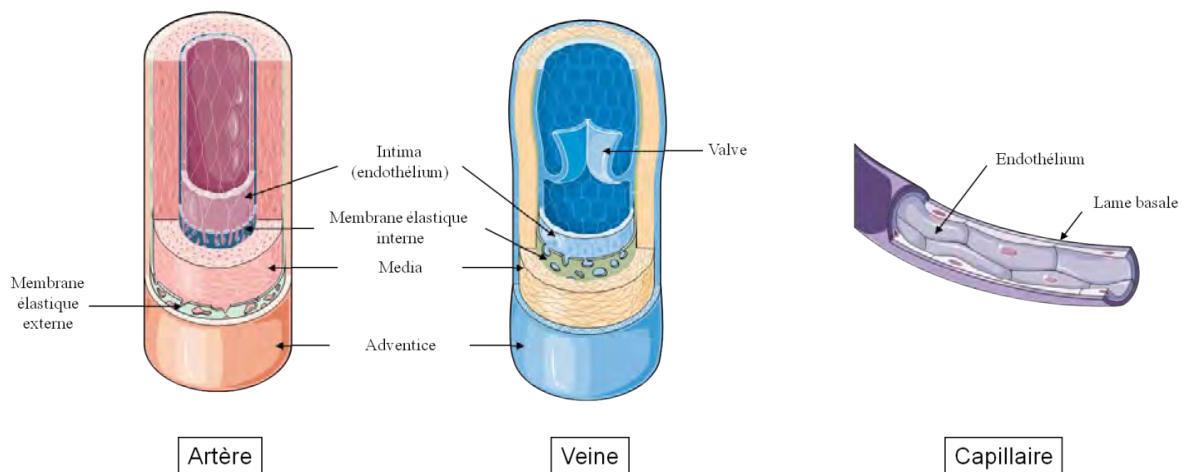


Figure 2 : Anatomie des vaisseaux sanguins

Les capillaires sont composés d'un endothélium simple reposant sur une lame basale contrairement aux artères et aux veines qui possèdent plusieurs couches de cellules endothéliales. Les couches de cellules varient en fonction de l'importance du vaisseau et sont entrelacées par des membranes plus ou moins élastiques.

3. Néovascularisation

La néovascularisation regroupe l'ensemble des processus aboutissant à la formation des vaisseaux. La création et le développement du système sanguin débutent dès les premiers instants de la vie. Trois feuillets cellulaires se forment au cours de l'embryogenèse ; ils se nomment de l'extérieur vers l'intérieur : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Ces différents feuillets donnent naissance aux différentes structures du corps. L'ectoderme est à l'origine des téguments (peau, phanères, etc) et du système nerveux, le mésoderme forme la majorité des tissus conjonctifs et des appareils (locomoteur, cardiovasculaire, uro-génital, etc) et, enfin, l'endoderme produit les tractus digestif et respiratoire.

La transformation de ces feuillets en organes rudimentaires marque le début de l'organogenèse. C'est durant cette phase que débute la vasculogenèse, c'est-à-dire la création de nouveaux vaisseaux à partir de précurseurs mésodermiques (hémangioblastes). Les cellules souches s'organisent en ilots qui fusionnent grâce à leurs différenciations successives en angioblastes puis en cellules endothéliales, laissant ainsi apparaître un réseau vasculaire archaïque (Figure 3) (12). L'ensemble des grands axes du système tel que nous le connaissons provient du développement et de la maturation de ce plexus primitif. La vasculogenèse ne se limite pas seulement à la vie anténatale, des progéniteurs endothéliaux (EPC) participent également, mais de manière moins importante, à la néovascularisation post-natale (13).

C'est au cours de l'artériogenèse que les vaisseaux sont élargis puis stabilisés en réponse à différents stimuli physiologiques ou non. Ce processus se réalise grâce à la migration, au recrutement et à l'assemblage de cellules musculaires lisses autour du vaisseau suivis d'un remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) (14).

Par ailleurs, d'autres vaisseaux, plus fins et plus perméables, vont continuellement se former et se réorganiser à partir de cellules endothéliales préexistantes : ceci correspond à l'angiogenèse (15).

4. Angiogenèse

a. Généralités

Le terme angiogenèse apparaît en 1787 suite aux observations du docteur John Hunter, chirurgien britannique, sur la croissance vasculaire des bois de cervidés. Cependant,

l'angiogenèse est décrite pour la première fois en 1935 suite à l'étude de placenta de singe par le docteur Arthur Tremain Hertig, pathologiste américain.

L'angiogenèse apparaît comme un processus physiologique indispensable lors du développement et de la croissance fœtale. Une fois la maturité atteinte, le système sanguin ne subit plus de modifications à l'exception de certaines situations physiologiques précises (par exemple, au cours de la menstruation ou de la cicatrisation tissulaire). Le temps de renouvellement cellulaire de l'endothélium vasculaire sain est excessivement lent avec un taux basal de réplication journalier estimé entre 0,1 et 0,3% (16). En effet, les cellules endothéliales sont maintenues dans un état de quiescence grâce à un équilibre finement régulé entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse (17,18). Toutefois, l'angiogenèse peut aussi intervenir dans certaines pathologies comme dans l'inflammation chronique, le diabète ou le cancer (19).

b. Mécanismes classiques

L'angiogenèse peut se faire *via* différents mécanismes. Le bourgeonnement de cellules endothéliales permet la formation d'un vaisseau initialement absent. La compartimentation correspond à un remaniement vasculaire rapide sans formation vasculaire *de novo* (14,20) (Figure 3).

L'angiogenèse bourgeonnante (ou « *sprouting* » en anglais) est un processus invasif au cours duquel la stimulation de certaines cellules endothéliales (dites « *tip* ») par des signaux pro-angiogéniques induit une libération de protéases, enzymes de dégradation, et l'émission de filopodes dans la matrice avoisinante (21,22). Ce phénomène facilite la migration des cellules *tip* vers la source de libération des facteurs activateurs nécessitant un apport sanguin. L'élongation du bourgeon en cours de formation est assurée par la prolifération d'autres cellules endothéliales (dites « *stalk* ») qui suivent la migration des cellules *tip*. En outre, l'endothélium néoformé retrouve un état de quiescence pour acquérir sa fonctionnalité. Cette étape a lieu grâce à la mise en place d'une membrane basale et à la formation d'une paroi vasculaire (péricytes) (23,24).

La compartimentation regroupe plusieurs autres processus d'angiogenèse qui ont pour point commun la réorganisation par division d'un vaisseau préexistant.

L'intussusception (« *splitting* ») est un mécanisme de séparation transversale d'un

vaisseau *via* un mode d'assimilation. Deux côtés de la paroi se superposent et fusionnent grâce au réarrangement des jonctions serrées. L'invagination dessine un pilier interstitiel creux qui permet aux péricytes puis à la matrice extracellulaire de s'y loger progressivement. Le hiatus est continuellement agrandi pour finalement former deux vaisseaux distincts (20,25).

D'une autre manière, le cloisonnement (« *bridging* ») est un mécanisme caractérisé par le fractionnement longitudinal de la lumière vasculaire par un assemblage de cellules endothéliales ; ceci induit la formation de canaux à l'intérieur même du vaisseau (14).

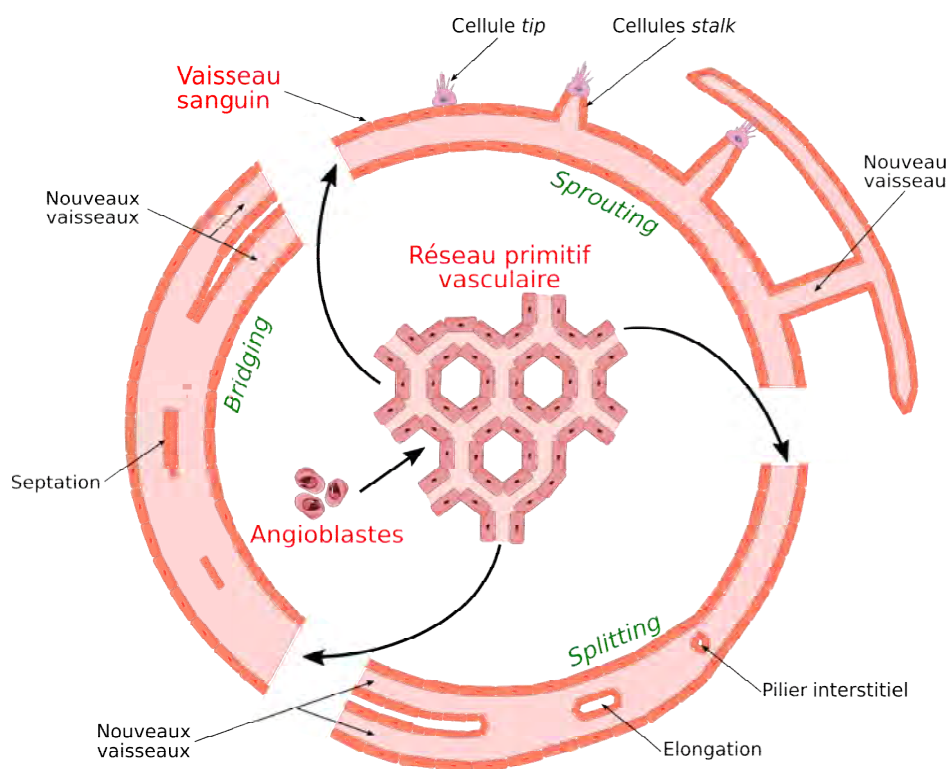


Figure 3 : Les différentes étapes de la néovascularisation (vasculogénèse et angiogénèse)

Pendant la vasculogénèse, les angioblastes s'assemblent en un réseau vasculaire primitif. Celui-ci se développe et forme des vaisseaux sanguins grâce aux mécanismes d'angiogénèse bourgeonnante, par intussusception ou par septation.

c. Facteurs angiogéniques

L'angiogénèse n'est pas un processus qui induit aléatoirement la croissance du réseau vasculaire. Elle est régulée par une multitude de facteurs inducteurs (pro-angiogéniques) et par de nombreux facteurs répresseurs (anti-angiogéniques), ce qui en complexifie sa compréhension (Tableau 1).

La représentation de la balance « angiogénique » séparant, d'un côté, les facteurs inducteurs et, de l'autre, les facteurs inhibiteurs permet de visualiser le concept de régulation de l'angiogénèse. L'état de quiescence de l'endothélium est maintenu par la prédominance de

l'activité des régulateurs anti-angiogéniques (17). Lorsque les régulateurs pro-angiogéniques prennent le dessus, cette transition aboutit à la phase d'activation angiogénique et est appelée « *switch* » angiogénique (17).

Tableau 1 : Principaux facteurs clef de l'angiogénèse ainsi que leurs effets sur le réseau vasculaire D'après « *A Brief History of Blood and Lymphatic Vessels* » d'A. Bikfalvi (9).

| Pro-angiogéniques | | Anti-angiogéniques | |
|-------------------|--|--------------------|--|
| Facteurs | Caractéristiques | Facteurs | Caractéristiques |
| VEGF | Stimule la croissance et la perméabilité vasculaire | PDGF | Stabilise le tube vasculaire |
| PIGF | Augmente la perméabilité vasculaire et le recrutement de cellules inflammatoires | Ang-1 | Maintient la structure vasculaire |
| FGF | Stimule la production de VEGF Inhibe la cohésion vasculaire | Tsp-1 | Inhibe l'activation des cellules endothéliales |
| Ang-2 | Déstabilise la structure vasculaire | | |

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la famille du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), facteur pro-angiogénique essentiel, ayant un impact majeur et central sur l'angiogénèse. Il s'agit aussi du facteur angiogénique le plus étudié : il est décrit ou utilisé dans environ 60 000 publications sur PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) depuis sa découverte au début des années 90 (26).

Le VEGF regroupe plusieurs isoformes protéiques mais est souvent utilisé pour désigner l'isoforme VEGF-A qui est la plus connue. Les autres formes humaines décrites sont les VEGF-B, -C et -D ainsi que le PIGF (*Placenta Growth Factor*). Il existe également le VEGF-E provenant d'un virus (27) et le VEGF-F (ou vammmin) isolé à partir du venin de serpent (28). Tous les membres possèdent un rôle plus ou moins important dans la promotion de l'angiogénèse ou de la lymphangiogénèse, de la perméabilité vasculaire et de la migration cellulaire (29).

L'effet obtenu résulte de l'action du ligand sur son récepteur qui active une cascade de voies de signalisation. Le VEGF se lie à des récepteurs à activité tyrosine kinase nommés VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*). Il existe trois récepteurs transmembranaires : VEGFR1 (Flt1), VEGFR2 (KDR/Flk1) et VEGFR3 (Flt4). Ils ont une partie extracellulaire, site de liaison du VEGF, et une partie intracellulaire possédant l'activité kinase. Ils nécessitent d'être assemblés en dimères homo- ou hétéromériques pour réaliser la transduction du signal. Chaque forme de VEGF possède une affinité plus ou moins marquée pour ces récepteurs et induit des effets biologiques variés (Figure 4) (30).

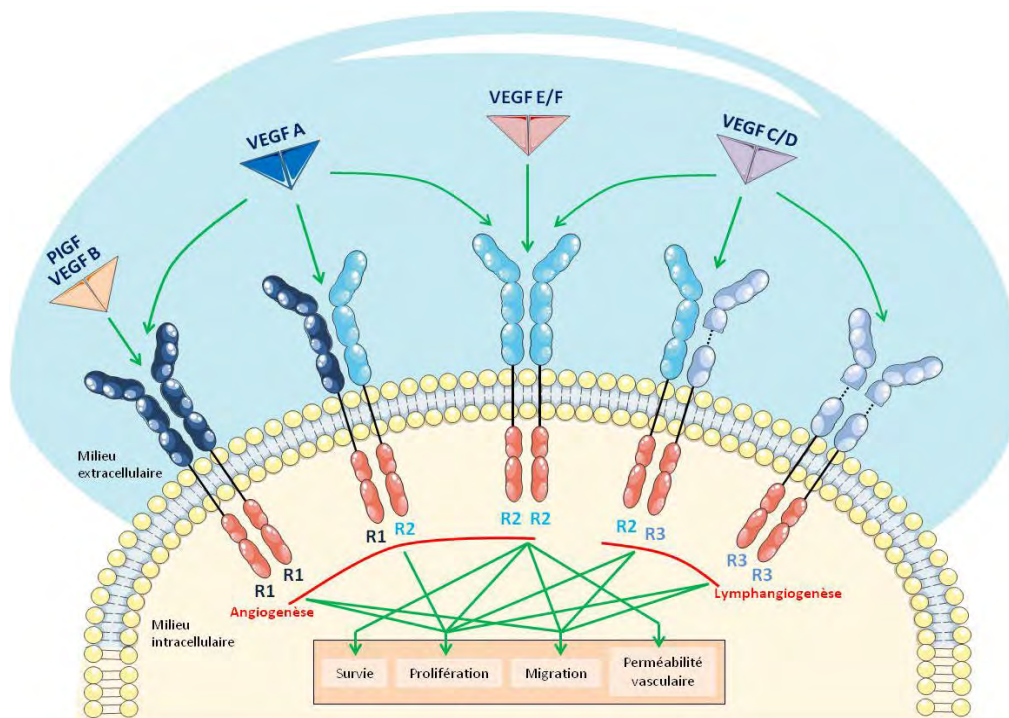


Figure 4 : Interaction des ligands VEGF avec leurs récepteurs

Légende : R1 = VEGFR1 ; R2 = VEGFR2 ; R3 = VEGFR3.

La partie extracellulaire témoigne des affinités des différentes formes du VEGF avec les formes homo- ou hétéromériques des récepteurs. La partie intracellulaire montre les effets biologiques qui découlent de l'activation de ces récepteurs. D'après (31)

d. Angiogenèse et cancer

En 1907, le Professeur E. Goldmann est l'un des premiers scientifiques à décrire la formation d'un réseau vasculaire en présence de cellules tumorales (32). Cependant, l'hypothèse du rôle de l'angiogenèse dans le domaine de la cancérologie émerge dans les années 70. D'après J. Folkman, la diffusion en oxygène et en nutriments est suffisante pour subvenir aux besoins d'une petite tumeur lors de la phase avasculaire. Afin de se développer de manière plus importante, les apports nutritifs doivent être plus conséquents. La tumeur va donc sécréter des facteurs (parmi lesquels figure le VEGF) initiant une néovascularisation pour augmenter sa perfusion et, par conséquent, favoriser sa croissance (33) (Figure 5).

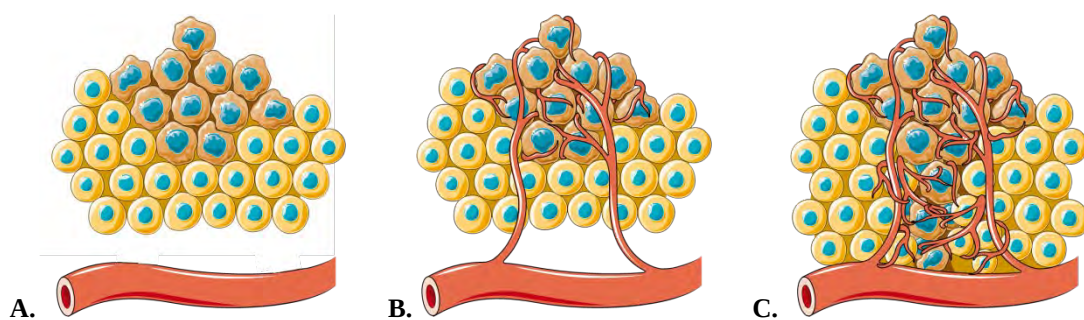


Figure 5 : Les différentes phases du développement tumoral

(A) Phase avasculaire avec une tumeur ayant un faible besoin d'apport. (B) Switch angiogénique caractérisé par une néovascularisation intense. (C) Phase vasculaire associée à une croissance tumorale importante.

L'angiogenèse tumorale est un processus hautement déséquilibré. La sécrétion de facteurs pro-angiogéniques est plus intense que celle des répresseurs. La non-régulation de cette sécrétion par la tumeur stimule continuellement les cellules endothéliales. L'endothélium devient donc plus perméable, ce qui favorise l'invasion et la dissémination des cellules tumorales. Il se développe sans être stabilisé par les facteurs inhibiteurs ce qui aboutit inéluctablement à une immaturité ainsi qu'à une organisation vasculaire anarchique.

Il existe un autre mécanisme d'angiogenèse stimulé par les cellules tumorales, il s'agit de la co-option vasculaire (34). Les cellules cancéreuses peuvent directement migrer au contact d'un vaisseau sanguin qui apporte les nutriments nécessaires à leur prolifération. Ces cellules vont perturber la structure vasculaire *via* la sécrétion d'angiopoïétine-2 (Ang-2) ce qui est à l'origine d'une atrophie du vaisseau (34). L'environnement devenant rapidement hypoxique, l'angiogenèse est alors stimulée pour subvenir aux besoins de la tumeur.

II. Médicaments anticancéreux inhibiteurs de l'angiogenèse

1. Généralités

La compréhension des mécanismes et des voies moléculaires impliqués dans l'angiogenèse a permis de déterminer son rôle clef dans la croissance tumorale. Cibler l'angiogenèse est donc apparu comme une stratégie potentielle dans le développement de médicaments anticancéreux (35).

Théoriquement, agir sur les vaisseaux tumoraux présente plusieurs avantages. En effet, il est plus simple pour le médicament d'accéder à l'endothélium qu'aux cellules tumorales. De plus, il devrait avoir un effet moindre sur l'endothélium sain, qui est quiescent, que sur l'endothélium angiogénique. L'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse est potentiellement possible dans la plupart des cancers en association avec des chimiothérapies conventionnelles.

2. Mécanismes d'action

Etant donnée l'importance centrale du VEGF dans l'angiogenèse, le développement de médicaments anti-angiogéniques s'est majoritairement axé sur le blocage de cette voie de signalisation.

Cette voie peut être ciblée de trois manières différentes : soit en agissant sur le ligand (VEGF) ou sur le récepteur (VEGFR), soit en agissant sur les voies de signalisation intracellulaire (Figure 6).

Les anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab) et anti-VEGFR (ramucirumab) neutralisent respectivement leur cible alors que la protéine de fusion recombinante (aflibercept) joue le rôle de leurre soluble piégeant le VEGF. Ces trois thérapies dites ciblées bloquent l'activation par le VEGF du récepteur VEGFR et inhibent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

De nombreux autres médicaments inhibent les protéines kinases impliquées dans la régulation des voies de signalisation. Les inhibiteurs de protéines kinases bloquent cette activité et empêchent la transmission du signal intracellulaire. Certains médicaments agissent principalement sur des protéines kinases impliquées directement dans l'angiogenèse alors que d'autres ne cibleront pas uniquement les voies de signalisation angiogéniques mais également d'autres processus cellulaires.

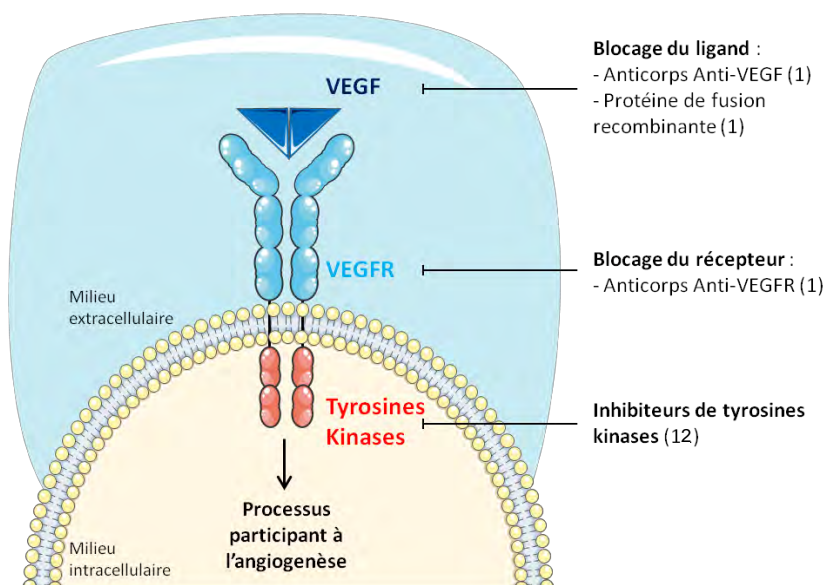


Figure 6 : Ciblage de la voie du VEGF

Le VEGF se fixe sur son récepteur VEGFR et permet la transduction intra-cellulaire du signal d'activation du récepteur par l'intermédiaire de protéines kinases promouvant l'angiogenèse. Le ciblage de l'un des acteurs de la voie induit une altération du mécanisme de l'angiogenèse.

3. Classification

Ces principaux mécanismes d'action sont repris dans la classification proposée dans l'ouvrage de *Goodman et Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics (13rd edition)* (36) ; ces médicaments y sont regroupés dans deux sections qui elles-mêmes sont dotées de deux sous-sections. La première section concerne les médicaments inhibiteurs directs de l'angiogenèse (MIDA) regroupant les trois inhibiteurs du VEGF (IVEGF) ainsi que les inhibiteurs de kinases intracellulaires participant majoritairement à l'angiogenèse (IKA). La

seconde section concerne des médicaments inhibiteurs de protéines kinases intracellulaires une multitude de voies de signalisation dont celle du VEGF (MIPK) ; elle rassemble les inhibiteurs de mTOR (ImTOR) et les inhibiteurs de multikinases (IMK) (Tableau 2).

| Section | | Sous-section | |
|-----------|---|--------------|--|
| I | Médicaments inhibiteurs directs de l'angiogenèse | a | Inhibiteurs du VEGF (IVEGF) |
| | | b | Inhibiteurs de kinases intracellulaires visant l'angiogenèse (IKA) |
| II | Médicaments inhibiteurs de protéines kinases intracellulaires visant de multiples voies | a | Inhibiteurs de mTOR (ImTOR) |
| | | b | Inhibiteurs de multikinases (IMK) |

Tableau 2 : Classification des médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse tumorale (36).

Le ciblage de l'angiogenèse est devenu un standard dans certains cancers. Près d'une quinzaine d'inhibiteurs pharmacologiques de ce processus ont été développés et commercialisés pour être utilisés en thérapeutique (Tableau 3).

Tableau 3 : Ensemble des médicaments à visée anti-angiogénique axés sur la voie du VEGF

| Dénomination commune internationale | Nom commercial | Date d'AMM | Classes | Indications (oncologie) |
|-------------------------------------|----------------|------------|----------------|--|
| Bevacizumab | AVASTIN | 12/01/2005 | Ia (IVEGF) | Cancer colorectal métastatique Cancer du sein métastatique Cancer bronchique non à petites cellules Cancer du rein avancé ou métastatique |
| | MVASI | 15/01/2018 | | Cancer épithélial de l'ovaire Cancer du col de l'utérus persistant, récurrent ou métastatique |
| Sorafenib | NEXAVAR | 19/07/2006 | Ib (IKA) | Carcinome hépatocellulaire Carcinome rénal avancé Carcinome différencié de la thyroïde |
| Sunitinib | SUTENT | 19/07/2006 | Ib (IKA) | Carcinome rénal métastatique Tumeur stromale gastro-intestinale Tumeurs neuroendocrines du pancréas |
| Temsirolimus | TORISEL | 19/11/2007 | IIa (ImTOR) | Carcinome rénal avancé Lymphome des cellules du manteau |
| Everolimus | AFINITOR | 03/08/2009 | IIa (ImTOR) | Cancer du sein avancé Tumeurs neuroendocrines du pancréas Tumeurs neuroendocrines d'origine pulmonaire ou gastro-intestinale Carcinome rénal avancé |
| Pazopanib | VOTRIENT | 14/06/2010 | Ib (IKA) | Carcinome rénal avancé Certaines formes de sarcomes des tissus mous |
| Vandetanib | CAPRELSA | 17/02/2012 | IIb (IMK) | Cancer médullaire de la thyroïde |
| Axitinib | INLYTA | 03/09/2012 | Ib (IKA) | Carcinome rénal avancé |
| Aflibercept | ZALTRAP | 01/02/2013 | Ia (IVEGF) | Cancer colorectal métastatique |
| Regorafenib | STIVARGA | 26/08/2013 | Ib (IKA) | Cancer colorectal Tumeur stromale gastro-intestinale Carcinome hépatocellulaire |
| Cabozantinib | COMETRIQ | 21/03/2014 | IIb (IMK) | Cancer médullaire de la thyroïde |
| | CABOMETYX | 09/09/2016 | | Carcinome rénal avancé |
| Nintedanib | VARGATEF | 21/11/2014 | Ib (IKA) | Cancer bronchique non à petites cellules |
| Ramucirumab | CYRAMZA | 19/12/2014 | Ia (IVEGF) | Cancer bronchique non à petites cellules Cancer colorectal métastatique Cancer gastrique avancé |
| Lenvatinib | LENVIMA | 28/05/2015 | Ib (IKA) | Carcinome thyroïdien différencié |
| | KISPLYX | 25/08/2016 | | Carcinome rénal avancé |
| Tivozanib | FOTIVDA | 24/08/2017 | Ib (IKA) | Carcinome rénal avancé |

Données issues et traduites des « *European public assessment reports* » (EPAR) – EMA (<https://www.ema.europa.eu>). Catégorie : human / Mots clés : cancer, angiogenesis, VEGF

III. Développement et évaluation des médicaments

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, la genèse d'un médicament est un processus réglementé relativement long, dépassant généralement la dizaine d'année (37). L'ensemble des étapes suivantes sont nécessaires pour alimenter le dossier en vue d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Selon l'article L5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP), l'AMM est indispensable pour la commercialisation du médicament en France (38).

Ce processus débute par la phase de recherche et développement sur une ou plusieurs molécules, suivie par les phases pré-clinique et clinique qui peuvent ou non aboutir à la délivrance de l'AMM. Une fois acquise, le médicament sera continuellement surveillé après sa commercialisation (Figure 7).

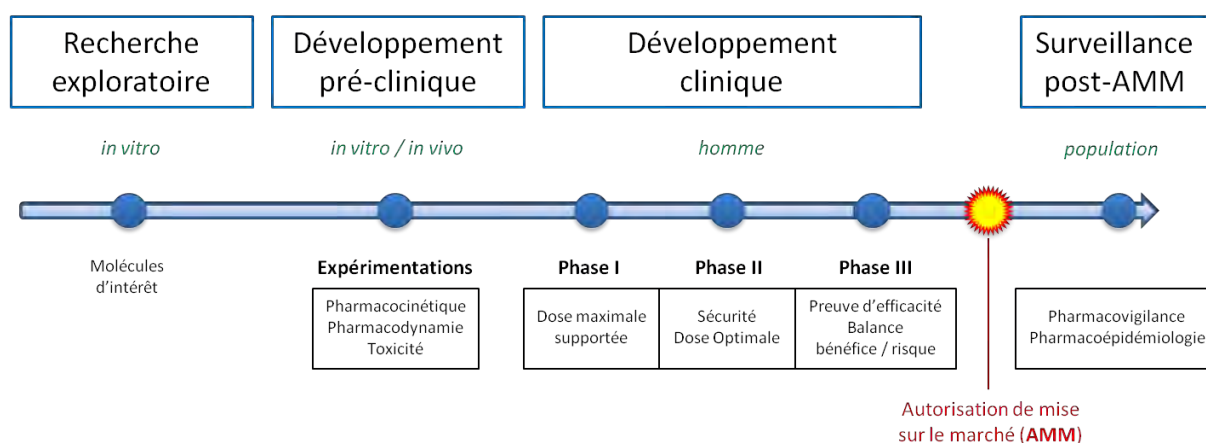


Figure 7 : Cycle de vie du médicament

Les différentes étapes simplifiées qui résument le processus de développement et d'évaluation des médicaments.

1. Etapes de développement d'un médicament

a. Choix du candidat

Initialement, des milliers de molécules peuvent être associées à un effet pharmacologique. Un criblage est donc nécessaire pour détecter puis étudier les candidats à fort potentiel. Ce choix peut être orienté en fonction de l'actualité sur les besoins thérapeutiques ou des données générées par la recherche fondamentale apportant de nouvelles informations biologiques (39).

b. Développement pré-clinique

Les molécules retenues sont minutieusement étudiées et de nombreuses données préliminaires sont générées. Les expérimentations sur des modèles cellulaires (*in vitro*) et animaux (*in vivo*) permettent d'apprécier le mécanisme d'action et l'efficacité de la molécule ainsi que d'éventuels risques associés à son utilisation. Des données de pharmacologie recueillies renseignent sur son cycle de vie dans l'organisme (vitesse d'absorption, volume de distribution, métabolisation et informations sur son élimination), sur sa toxicité à court ou à long terme, sur les risques de cancérogenèse et de tératogenèse.

Bien qu'issues de modèles cellulaires ou sur animaux, l'ensemble de ces données favorise l'estimation du risque *a priori* encouru par les patients. Si la molécule s'avère sûre chez l'animal, l'administration chez l'homme sera envisageable.

c. Développement clinique

Le développement clinique signe la première utilisation de la molécule chez l'homme. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de cette dernière lorsqu'elle est administrée chez des volontaires sains ou malades selon les conditions exposées par l'article R1121-1 du CSP (38). Le développement clinique se déroule en trois phases successives (37).

La première phase ou Phase 1 est réalisée sur un petit effectif de volontaires en bonne santé. L'objectif est de déterminer la dose maximale supportée grâce à l'administration de la molécule par doses croissantes jusqu'à l'apparition d'effets indésirables. Le « seuil de sécurité » à la fin de cette phase sera fixé.

La Phase 2 est réalisée sur un nombre de volontaires plus important sains (dans la Phase 2a) ou malades (dans la Phase 2b). Cette étape permet d'établir la dose optimale qui correspond au meilleur équilibre entre l'activité et les possibles effets indésirables. Elle permet également de connaître la pharmacocinétique de la molécule chez les personnes malades et d'établir les rythmes d'administration.

Enfin, la dernière phase ou Phase 3 correspond à la mesure de l'efficacité et de la sécurité de la molécule dans des conditions d'utilisation plus larges. Les effectifs sont beaucoup plus grands que dans les phases précédentes. L'utilisation de la molécule est généralement comparée à celle d'un médicament de référence ou à un *placebo* lors d'essais avec tirage au sort (randomisation) en double insu.

Les molécules anticancéreuses sont également soumises aux trois phases de développement clinique mais celles-ci peuvent légèrement différer des phases conventionnelles. Les trois phases sont exclusivement réalisées chez des patients volontaires qui souffrent d'un cancer. Les objectifs de ces essais de Phase 3 sont les mêmes que ceux des mêmes essais portant sur des médicaments non anticancéreux. Cependant, la molécule n'est, le plus souvent, pas comparée à un *placebo* ; elle peut être associée ou non à un médicament de référence et elle est comparée à celui-ci.

d. Autorisation de Mise sur le Marché

Les résultats obtenus lors des différentes étapes sont organisés dans un dossier à cinq modules selon un format standardisé (*Common Technical Document*, CTD) qui sert à la soumission des demandes d'AMM. Il est évalué par un groupe d'experts, mis en place par les agences de régulation responsables de ce processus selon les grands territoires (comme l'ANSM par exemple) et qui donne son avis pour la commercialisation du médicament.

Le dossier est accompagné d'annexes dont l'une comprend le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ; il s'agit d'une fiche regroupant une synthèse de l'ensemble des informations provenant des phases précédant la demande d'AMM. Ainsi, toute personne peut le consulter et avoir accès aux informations sur le médicament. Le RCP est un document opposable en matière de recommandations d'usage, il est régulièrement révisé et mis à jour notamment sur la base d'éléments nouveaux relatifs à la sécurité d'emploi.

2. Evaluation post-AMM des médicaments

La commercialisation du médicament n'implique cependant pas la fin de son évaluation. Des effets indésirables rares, non décrits dans les essais cliniques, surviennent suite à l'augmentation du nombre de sujets traités. Ces essais cliniques ne prennent pas non plus en compte les comorbidités et la polymédication des patients, ils excluent les âges extrêmes (enfants et personnes âgées) et l'exposition à la molécule est généralement courte (40). Une surveillance continue est nécessaire pour avoir une meilleure connaissance de ce médicament en usage réel (41).

Cette surveillance fait majoritairement appel à deux disciplines complémentaires et étroitement liées : la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie. La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments (42). La pharmaco-épidémiologie « met en application les

méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments à l'échelle populationnelle » (43).

En France, à ce jour, tous les professionnels de santé ont l'obligation de notifier les évènements indésirables en rapport avec l'utilisation du médicament auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Depuis 2011, les patients et les associations agréées de patients peuvent aussi signaler tout effet indésirable relatif à un médicament (44). Une fois évaluées par les CRPV, les notifications sont transmises à l'ANSM, qui coordonne l'ensemble du système au niveau national, et alimentent une base de données nationale de pharmacovigilance. Les données recueillies *via* ce réseau régional permettent de préciser le profil de sécurité des médicaments, de promouvoir leur bon usage et de prévenir les risques liés à leur utilisation. Outre l'échelon national, l'organisation de la pharmacovigilance s'étend au niveau européen avec l'*European Medicines Agency* (EMA) et au niveau mondial avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou *World Health Organization*, WHO en anglais).

Sécurité cardiovasculaire des médicaments anticancéreux agissant sur l'angiogenèse

I. Contexte et Justification

Du point de vue du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'angiogenèse, les effets indésirables cardiovasculaires peuvent être attendus avec ces médicaments. De plus, il n'existe pas de contre-indications formelles à les utiliser chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Le profil de sécurité cardiovasculaire de ces médicaments a été établi majoritairement sur la base de données d'essais cliniques, qui, par essence, sont limités pour les effets rares.

Les analyses voire même les méta-analyses d'essais cliniques sur les effets indésirables cardiovasculaires des médicaments anticancéreux visant l'angiogenèse sont courantes (45). Cependant, les études à partir de données qui proviennent de systèmes de pharmacovigilance sont rares. En général, elles ne sont pas uniquement focalisées sur les médicaments anti-angiogéniques, mais, plus globalement, sur le traitement d'un cancer en particulier. Par exemple, le bevacizumab, l'aflibercept et le regorafenib sont, parmi plusieurs autres médicaments utilisés dans le cancer colorectal, analysés dans une étude comparative sujet jeune – sujet âgé (46). D'autres études ne considèrent pas l'ensemble des médicaments anti-angiogénique mais seulement une classe : par exemple, Patras de Campaigno *et al.* se sont focalisés sur l'évaluation de l'insuffisance cardiaque avec l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosines kinases (dont font partie l'axitinib, le pazopanib, le sorafenib, le sunitinib et le vandetanib) (47). Toujours avec la même classe de médicaments, une équipe a étudié le risque de cardiotoxicité du fait de leur propension à prolonger l'intervalle QT (48). Une autre étude a identifié divers signaux de cardiotoxicité lors de l'utilisation de thérapies dites ciblées (dont le bevacizumab) à partir du système de pharmacovigilance américain FAERS (49). Enfin, une récente étude s'est intéressée à la sécurité d'emploi globale des médicaments anti-VEGF (dont l'aflibercept et le bevacizumab) dans les domaines de la cancérologie et de l'ophtalmologie à partir de données italiennes (50).

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude de pharmacovigilance à grande échelle englobant à la fois un nombre important de médicaments partageant la propriété pharmacologique d'agir sur l'angiogenèse, d'indications ainsi que d'effets indésirables cardiovasculaires potentiels.

II. Objectif

L'objectif de cette étude était de dresser un état des lieux des effets indésirables cardiovasculaires des médicaments anticancéreux agissant sur l'angiogenèse à partir de données internationales de pharmacovigilance.

III. Méthode

1. Source de données

Cette étude a été conduite à partir de la base de données Vigibase®. Les cas d'effets indésirables suspectés d'être liés à des médicaments ou *Individual Case Safety Reports* (ICSRs), transmis par chaque système national de pharmacovigilance, sont stockés dans une base de données mondiale de pharmacovigilance : VigiBase®. Depuis 1978, l'*Uppsala Monitoring Center* (UMC) coordonne le programme de surveillance des médicaments de l'OMS (51). En février 2019, plus de 19 millions d'ICSRs provenant de 136 pays étaient enregistrés dans VigiBase®. Pour cette étude, tous les ICSRs enregistrés avant le 22/02/2019 ont été extraits.

2. Données disponibles

Les données disponibles incluses dans les cas rapportés d'effets indésirables (désignés ICSRs dans la suite du document) comprennent des informations sur les patients (classes d'âge, sexe, région d'origine des cas), les caractéristiques des effets indésirables (description de l'effet, gravité et type de gravité, évolution), les médicaments concernés (nom, imputabilité dans la survenue des effets indésirables, indication).

La description des effets indésirables est standardisée selon la terminologie du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) et les médicaments sont classés selon la nomenclature *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). MedDRA est une arborescence de termes organisée par disciplines médicales (SOC) qui sont divisées en de nombreux groupes de termes de différents niveaux de précision (HLGT, HLT puis PT). Ainsi, il arrive qu'un PT puisse apparaître dans plusieurs groupes supérieurs. En prenant l'exemple de la colite ischémique, ce PT est retrouvé dans le SOC Affections gastro-intestinales / HLGT Affections inflammatoires gastro-intestinales / HLT Colites (excl infectieuse) mais aussi dans le SOC Affection vasculaire / HLGT Artériosclérose, sténose, insuffisance vasculaire et nécrose / HLT Nécrose et insuffisance vasculaire gastro-intestinale.

Chaque ICSR peut présenter un ou plusieurs types de gravité dont seul le plus péjoratif est retenu : 1) décès, 2) mise en jeu du pronostic vital, 3) hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 4) incapacités et séquelles, 5) anomalies congénitales et 6) autre situation médicale grave (52).

3. Constitution de la population d'étude

L'unité de description était l'ICSR, un patient pouvant présenter plusieurs ICSRs. Les ICSRs inclus devaient comprendre au moins un médicament anti-angiogénique d'intérêt considéré comme suspect (ou en interaction) dans la survenue d'au moins un effet indésirable d'intérêt.

Les médicaments anti-angiogéniques d'intérêt étaient ceux ayant reçu leur AMM avant 2016 correspondant ainsi à 14 DCI. Ils ont été divisés en deux sections selon la classification présentée en introduction (Tableau 3) comprenant chacune deux sous-sections : section I (MIDA) comprenant les sous-sections Ia (IVEGF : bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) et Ib (IKA : sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, nintedanib, lenvatinib) et la section II (MI-KI) comprenant les sous-sections IIa (ImTOR : temsirolimus, everolimus) et IIb (IMK : vandetanib, cabozantinib).

Les effets indésirables cardiovasculaires d'intérêt étaient les suivants : arythmies cardiaques, torsades de pointe/allongements du QT, insuffisances cardiaques, cardiomyopathies, affections vasculaires du système nerveux central (SNC), embolies et thromboses, hémorragies, hypertensions, hypertensions pulmonaires, colites ischémiques, maladie cardiaque ischémique, désordres ischémiques et dissections artérielles. La définition des effets d'intérêts a été construite à partir des *Standard MedDRA Queries (SMQ)* déjà disponibles et, si besoin, d'un ensemble de termes MedDRA de niveaux HLT, HLT ou PT se rapportant aux effets indésirables cardiovasculaires de cette liste (pour l'ensemble du détail, voir Annexe 1).

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée après le gel de la base de données avec le logiciel SAS® (SAS Institute, North Carolina, USA, version 9.4).

a. Analyse descriptive

L'ensemble des variables disponibles étant qualitatives, elles ont été décrites à l'aide de l'effectif et de la fréquence (en %) de chaque modalité. Cette analyse a commencé par une description générale de la population d'étude (ICSRs) globalement puis stratifiée selon les classes pharmacologiques de médicaments anti-angiogéniques (Tableau 2) et les médicaments anti-angiogéniques suspectés les plus fréquents. Elle a continué par une description des effets indésirables (cardiovasculaires ou non) selon le niveau SOC de la classification MedDRA puis par une description des effets indésirables cardiovasculaires.

Au vu des résultats de l'étape précédente, des descriptions focalisées sur les ICSRs ayant le type de gravité le plus péjoratif (décès) et rapportant les effets non retrouvés dans les RCP, ont également été réalisées.

b. Analyses de disproportionnalité

Des analyses de disproportionnalité ont été effectuées à l'aide du *Proportional Reporting Ratio* (PRR). Le PRR représente la mesure directe de l'association médicament – effet indésirable (53). Pour le calcul du PRR, il est nécessaire d'avoir au moins trois ICSRs pour un couple médicament – effet indésirable donné. Le signal est considéré comme positif lorsque l'intervalle de confiance à 95 % du PRR est strictement supérieur à 1. Dans le cadre de cette étude, le PRR d'un effet indésirable donné avec une classe de médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse a été calculé par rapport aux autres médicaments anticancéreux et non par rapport à l'ensemble des autres médicaments (Tableau 4).

Conventionnellement, le PRR est interprété de façon binaire : le signal est soit positif, soit négatif quelle que soit la valeur estimée du PRR. En plus de la façon classique d'interprétation, les signaux ont été visualisés en fonction de la valeur du PRR.

Tableau 4 : Calcul du PRR pour un couple médicament – effet indésirable (EI) d'intérêt

| | EI d'intérêt | Autres EI | Total |
|-----------------------|-----------------|--------------|-------|
| Médicaments d'intérêt | Cxy | | Cx |
| Autres anticancéreux | | | |
| Total | Cy | | C |

$$PRR = \frac{\frac{Cxy}{Cx}}{\frac{Cy - Cxy}{C - Cx}}$$

Certaines étapes des analyses descriptives et de disproportionnalité ont également été effectuées en faisant une distinction selon deux classes d'âges (personne jeune < 65 ans et personne âgée ≥ 65 ans).

5. Aspects réglementaires

L'accès aux données pour réaliser cette étude s'est fait au sein du CRPV de Bordeaux (Service de Pharmacologie Médicale - Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux).

Pour les besoins de l'étude, le fichier reçu, issu de Vigibase®, n'a pas pu être « prétraité » par l'UMC. Les données correspondent à l'ensemble des ICSRs de la base à la date d'extraction sans aucune sélection préalable (VigiBase® Extract ; Annexe 2). Afin de garantir l'anonymat des cas, certaines données démographiques fournies étaient agrégées.

IV. Résultats

1. Sélection et description de la population d'étude

VigiBase® contenait plus de 19 millions d'ICSRs au moment de l'extraction du fichier par l'UMC. Les informations extraites provenaient d'une multitude de fichiers distincts qu'il était nécessaire de lier entre eux pour constituer une base de données (Annexe 2). L'étude comprenait 53 925 ICSRs qui correspondaient au nombre de cas suspectant au moins un des 14 inhibiteurs de l'angiogenèse considérés dans la survenue d'au moins un effet cardiovasculaire d'intérêt. Ce nombre a été obtenu par la liaison de deux bases d'ICSRs suspectant des anticancéreux : celle des ICSRs avec au moins un anti-angiogénique suspecté et celle des ICSRs présentant au moins un effet cardiovasculaire (Figure 8).

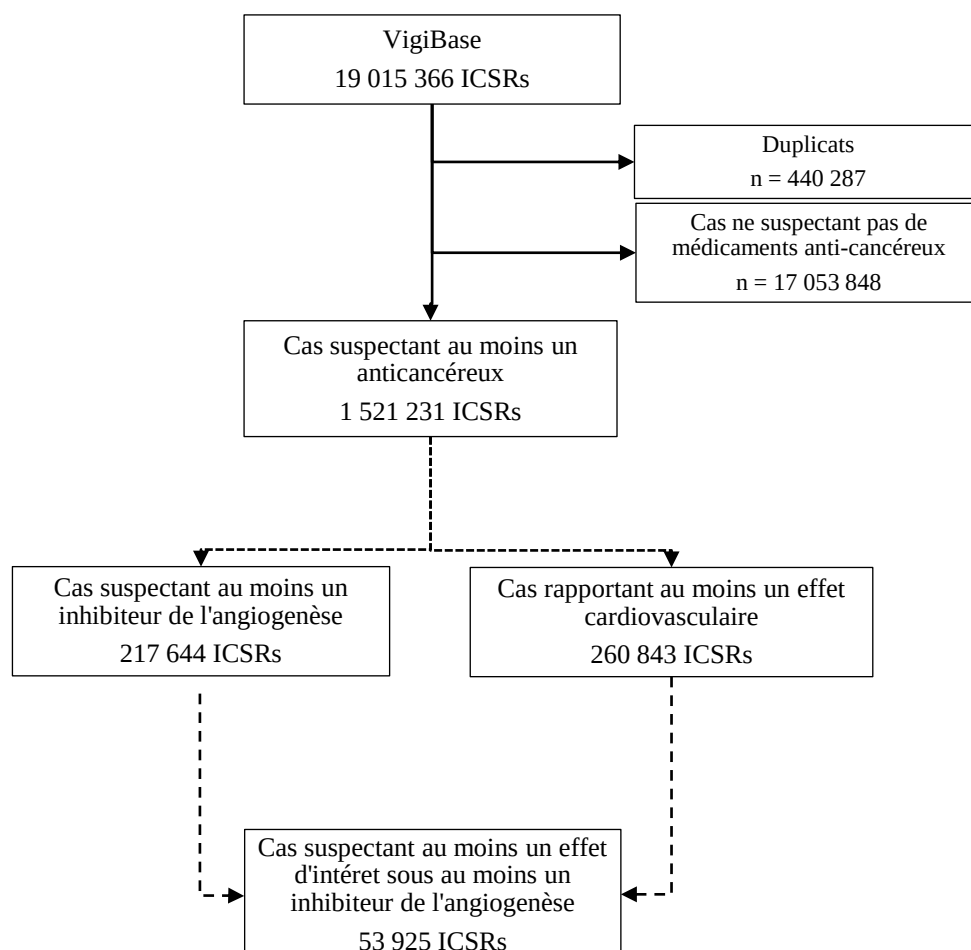


Figure 8 : Diagramme de flux de sélection de la population d'étude

Les ICSRs suspectaient principalement des médicaments de la classe I (MIDA) et, plus particulièrement, le bevacizumab représentant 82 % de la classe Ia (IVEGF). Venaient ensuite le sunitinib et le sorafenib qui englobaient 57 % des médicaments de la classe Ib (IKA) (Figure 9).

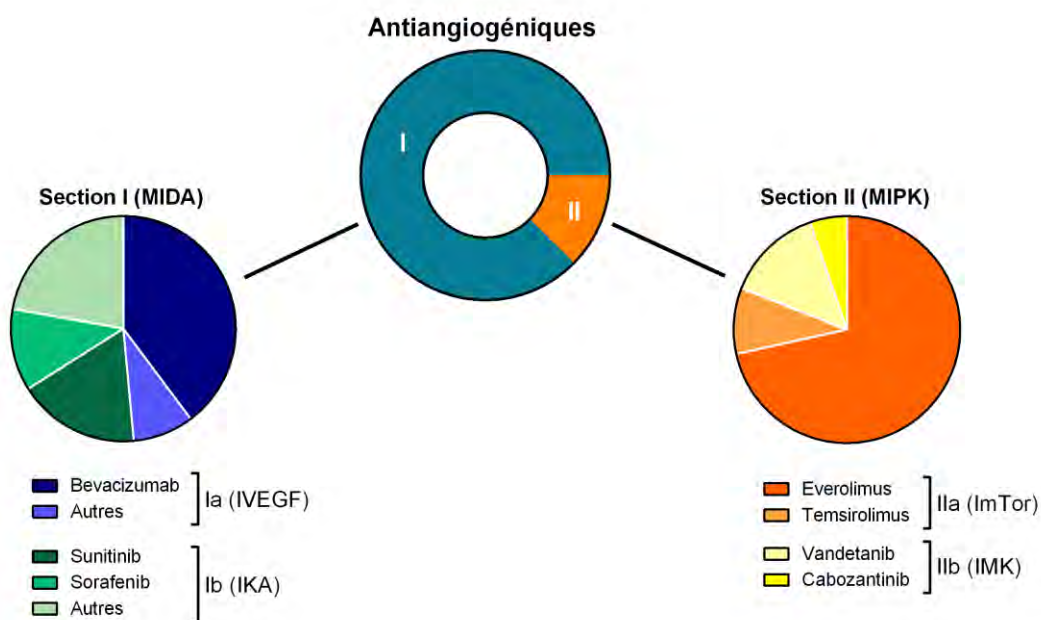


Figure 9 : Répartition des principaux médicaments antiangiogéniques suspectés

Les caractéristiques générales des ICSRs sont montrées dans le Tableau 5. Les ICSRs concernaient plus fréquemment une population âgée entre 45 et 74 ans (52 % globalement et entre 45 et 55 % selon les classes). Toutefois, 14 % des ICSRs concernaient des personnes de plus de 75 ans et ceci était plus particulièrement vrai pour les inhibiteurs de la section I (MIDA). Les cas suspectant des médicaments des classes Ia (IVEGF) et IIa (ImTOR) concernaient plus fréquemment les femmes contrairement aux cas suspectant des inhibiteurs de protéines kinases (Ib et IIb) qui étaient principalement rapportés chez les hommes (environ 60 %) (Figure 10A et Annexe 3). Les cas déclarés provenaient majoritairement des continents américain et européen (82 %). Environ quatre déclarations sur cinq présentaient une conséquence cliniquement grave avec 17 % de décès et 39 % d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation. Cette proportion de cas graves était retrouvée pour toutes les classes, exceptée la classe IIb (deux déclarations graves sur trois) (Tableau 5 et Figure 10B). La classe Ia (IVEGF) était impliquée dans trois fois plus de cas avec incapacités et séquelles et sensiblement plus de cas de mise en jeu du pronostic vital que les autres classes médicamenteuses (Figure 10B et Annexe 3).

Les inhibiteurs de l'angiogenèse dans ces cas rapportés ciblaient principalement des tumeurs rénales et des voies urinaires ainsi que des tumeurs gastro-intestinales (Tableau 6). Plus précisément, les médicaments ciblant des protéines kinases (Ib et IIb) étaient plus fréquemment indiqués dans les tumeurs du rein et des voies urinaires alors que les inhibiteurs du VEGF et les inhibiteurs de mTOR étaient plus fréquemment retrouvés dans les tumeurs gastro-intestinales et les tumeurs du sein respectivement (Annexe 3).

Les caractéristiques des ICSRs pour les médicaments suspects les plus fréquents (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) étaient superposables à celles retrouvées pour leur classe respective (Annexe 4).

Tableau 5 : Caractéristiques générales des ICSRs

| Caractéristiques, n (%) | Total, n=53 925 |
|---------------------------------------|-----------------|
| Age | |
| < 18 ans | 279 (0,51) |
| 18 à 44 ans | 2 560 (4,75) |
| 45 à 64 ans | 15 686 (29,09) |
| 65 à 74 ans | 12 299 (22,81) |
| ≥ 75 ans | 7 377 (13,68) |
| Manquant | 15 724 (29,16) |
| Sexe | |
| Homme | 26 962 (50,00) |
| Femme | 22 673 (42,05) |
| Manquant | 4 290 (7,95) |
| Régions | |
| Afrique | 102 (0,19) |
| Amériques | 26 326 (48,82) |
| Asie du Sud-Est | 297 (0,55) |
| Europe | 17 889 (33,17) |
| Est méditerranéen | 167 (0,31) |
| Pacifique Ouest | 9 144 (16,96) |
| Gravité | |
| Grave | 42 781 (79,33) |
| Non grave | 9 329 (17,30) |
| Manquant | 1 815 (3,37) |
| Critères de gravité (n=42 781) | |
| Décès | 7 115 (16,63) |
| Mise en jeu pronostic vital | 2 789 (6,52) |
| Prolongation/hospitalisation | 16 491 (38,55) |
| Incapacités et séquelles | 771 (1,80) |
| Anomalies congénitales | 13 (0,03) |
| Autre situation médicale | 14 961 (34,97) |
| Manquant | 641 (1,50) |

Tableau 6 : Caractéristiques des ICSRs relatives aux médicaments anti-angiogéniques suspectés

| Caractéristiques, n (%) | Total, n=53 925 |
|---|-----------------|
| Section I (MIDA) | |
| Ia (IVEGF) | 23 288 (43,19) |
| Ib (IKA) | 24 593 (45,61) |
| Section II (MIPK) | |
| IIa (ImTOR) | 5 474 (10,15) |
| IIb (IMK) | 1 288 (2,39) |
| Nombre d'antiangiogéniques par cas | |
| 1 | 53 014 (98,31) |
| 2 | 872 (1,62) |
| 3 | 31 (0,06) |
| 4 | 6 (0,01) |
| 5 | 2 (0,00) |

Suite**Antiangiogénique suspecté**

| | |
|--------------|----------------|
| Bevacizumab | 19 138 (35,49) |
| Sunitinib | 8 431 (15,63) |
| Sorafenib | 5 662 (10,50) |
| Everolimus | 4 845 (8,98) |
| Pazopanib | 4 048 (7,51) |
| Aflibercept | 3 324 (6,16) |
| Regorafenib | 2 229 (4,13) |
| Axitinib | 1 635 (3,03) |
| Nintedanib | 1 613 (2,99) |
| Lenvatinib | 1 154 (2,14) |
| Cabozantinib | 933 (1,73) |
| Ramucirumab | 882 (1,64) |
| Temsirolimus | 636 (1,18) |
| Vandetanib | 355 (0,66) |

Indications (HLGT)

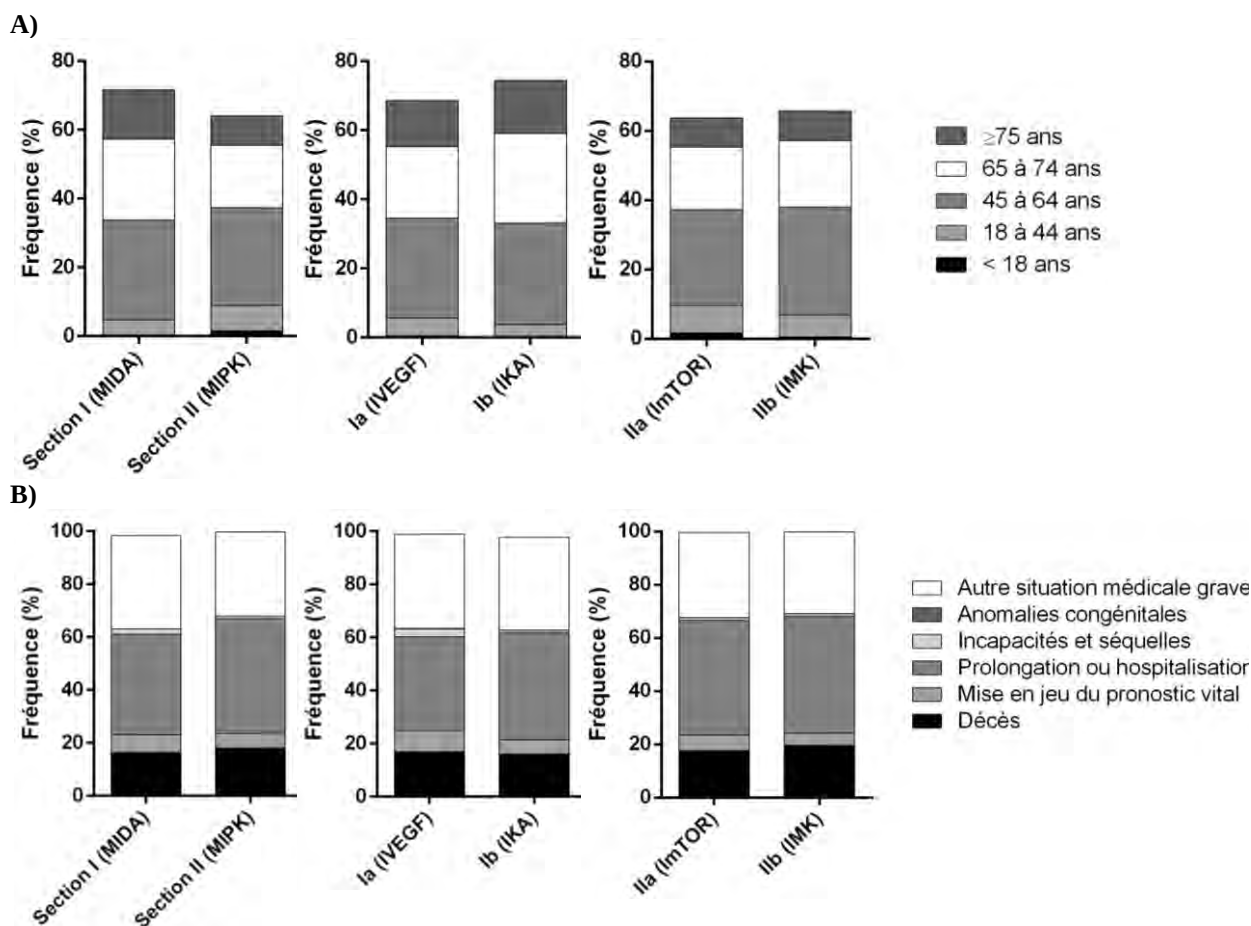
| | |
|----------------------------------|----------------|
| Rein et voies urinaires* | 10 173 (18,87) |
| Gastro-intestinales* | 9 323 (17,29) |
| Sein* | 3 463 (6,42) |
| Hépatobiliaires* | 2 816 (5,22) |
| Respiratoires et médiastinales* | 2 635 (4,89) |
| Appareil reproducteur féminin* | 1 867 (3,46) |
| Endocriniennes* | 1 817 (3,37) |
| Système nerveux* | 1 551 (2,88) |
| Diverses et de site non précisé* | 870 (1,61) |
| Tissus mous* | 633 (1,17) |
| Autres indications | 4 987 (9,25) |
| Manquant | 10 816 (20,06) |

* Tumeurs malignes et non précisées

Autres indications comprend :

- Procédures thérapeutiques et soins de support
- Changement structural, dépôt et dégénérescence de l'œil
- Affections du tractus respiratoire bas

Remarque : Seules les indications dont la fréquence est > 1 % sont montrées



2. Description des effets indésirables

Le nombre d'effets indésirables (cardiovasculaires ou non) s'élevait à 167 387 pour les 53 925 ICSRs. Des affections vasculaires, des affections gastro-intestinales et des troubles généraux et anomalies au site d'injection étaient présentes dans plus de 30 % des ICSRs. Les affections cardiaques étaient rapportées dans 18 % des cas (Figure 11 et Annexe 5).

S'agissant des effets cardiovasculaires d'intérêt définis pour l'étude, 75 764 étaient retrouvés dans les 53 925 ICSRs. Les troubles cardiaques étaient moins fréquemment déclarés que les troubles vasculaires et étaient principalement des arythmies ou des insuffisances cardiaques (de l'ordre de 6 % chacune). Les hémorragies étaient les troubles vasculaires les plus fréquemment rapportés (41 %) suivies par les événements thrombo-emboliques et les hypertensionns (29 %) (Tableau 7).

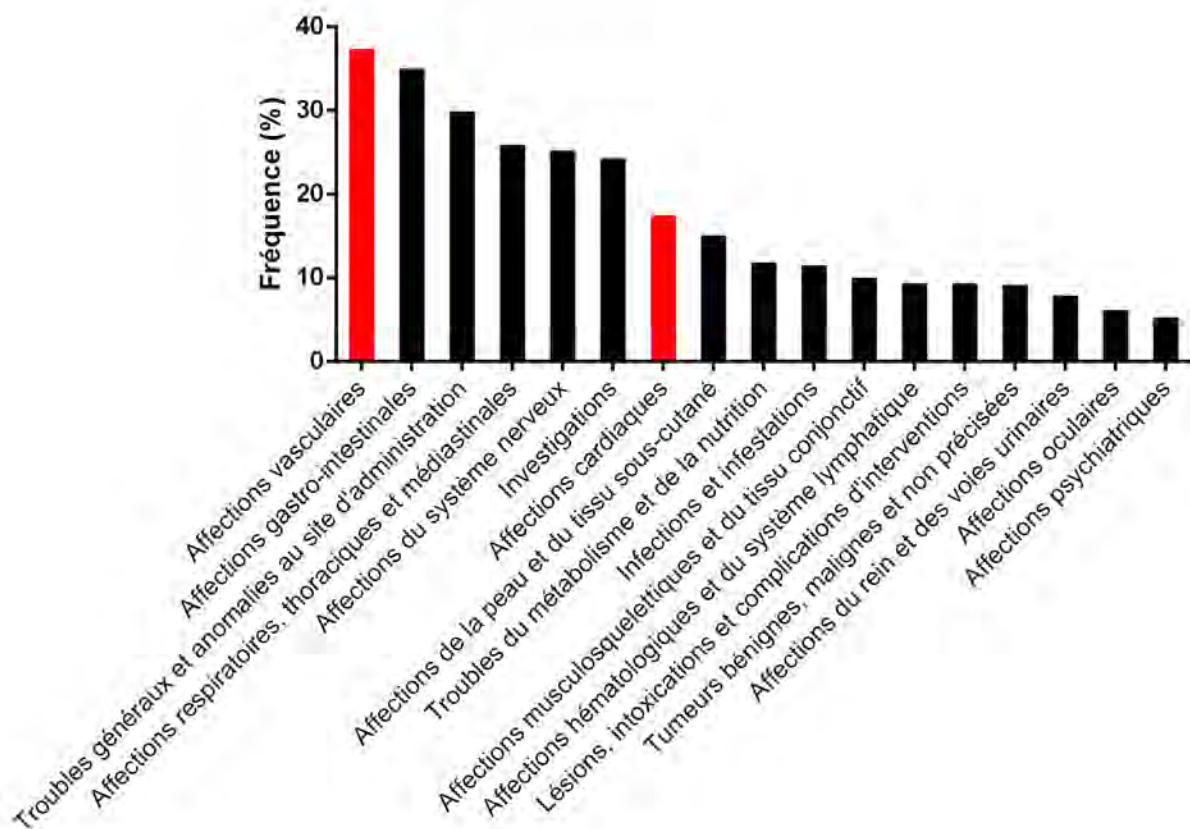


Figure 11 : Fréquences des effets indésirables selon le SOC de la classification MedDRA

Seules les fréquences > 5 % sont représentées. Les barres rouges représentent deux SOC davantage d'intérêt. Un ICSR peut présenter un ou plusieurs effets.

Tableau 7 : Fréquences des effets indésirables cardiovasculaires d'intérêt

| Caractéristiques, n (%) | Total, n=53 925 |
|---|-----------------|
| Troubles cardiaques | |
| Arythmies cardiaques | 3 531 (6,55) |
| Torsade de pointe / prolongation du QT | 402 (0,75) |
| Insuffisances cardiaques | 3 286 (6,09) |
| Cardiomyopathies | 1 015 (1,88) |
| Troubles vasculaires | |
| Hémorragies | 22 261 (41,28) |
| Evènements trombo-emboliques | 15 570 (28,87) |
| Affections ischémiques | 4 054 (7,52) |
| Colites ischémiques | 991 (1,84) |
| Maladie cardiaque ischémique | 2 876 (5,33) |
| Hypertensions | 15 536 (28,81) |
| Hypertensions pulmonaires | 328 (0,61) |
| Affections vasculaires du SNC | 5 420 (10,05) |
| Dissections artérielles | 494 (0,92) |

3. Résultats des analyses de disproportionnalité

D'après la Figure 12, deux « patterns » se distinguent d'un point de vue global : les troubles vasculaires qui étaient généralement associés aux médicaments anti-angiogéniques et les troubles cardiaques qui l'étaient dans une moindre mesure.

Les effets indésirables hypertensions et dissections artérielles étaient significativement associés avec tous les médicaments anti-angiogéniques en comparaison aux autres médicaments anticancéreux. C'était également le cas pour les hémorragies à l'exception des médicaments de la classe IIa (ImTOR) avec laquelle l'association n'était pas retrouvée. Les autres effets vasculaires étaient significativement associés aux médicaments de la section I (MIDA) et, plus particulièrement, aux médicaments ciblant le VEGF (Ia). A l'inverse, les insuffisances cardiaques étaient significativement associées aux médicaments de la classe Ib (IKA). Vis-à-vis des médicaments de la classe II, les insuffisances cardiaques étaient également associées aux inhibiteurs de mTOR (IIa) et les médicaments de la classe IIb (IMK) présentaient eux, des d'associations significatives avec des effets indésirables cardiaques, tels que des arythmies cardiaques et des torsades de pointe / allongement du QT. Les cardiomyopathies et les hypertensions pulmonaires étaient les seuls effets indésirables qui n'étaient pas associés aux médicaments anti-angiogéniques. Une représentation habituelle des résultats de PRR est retrouvée dans l'Annexe 6.

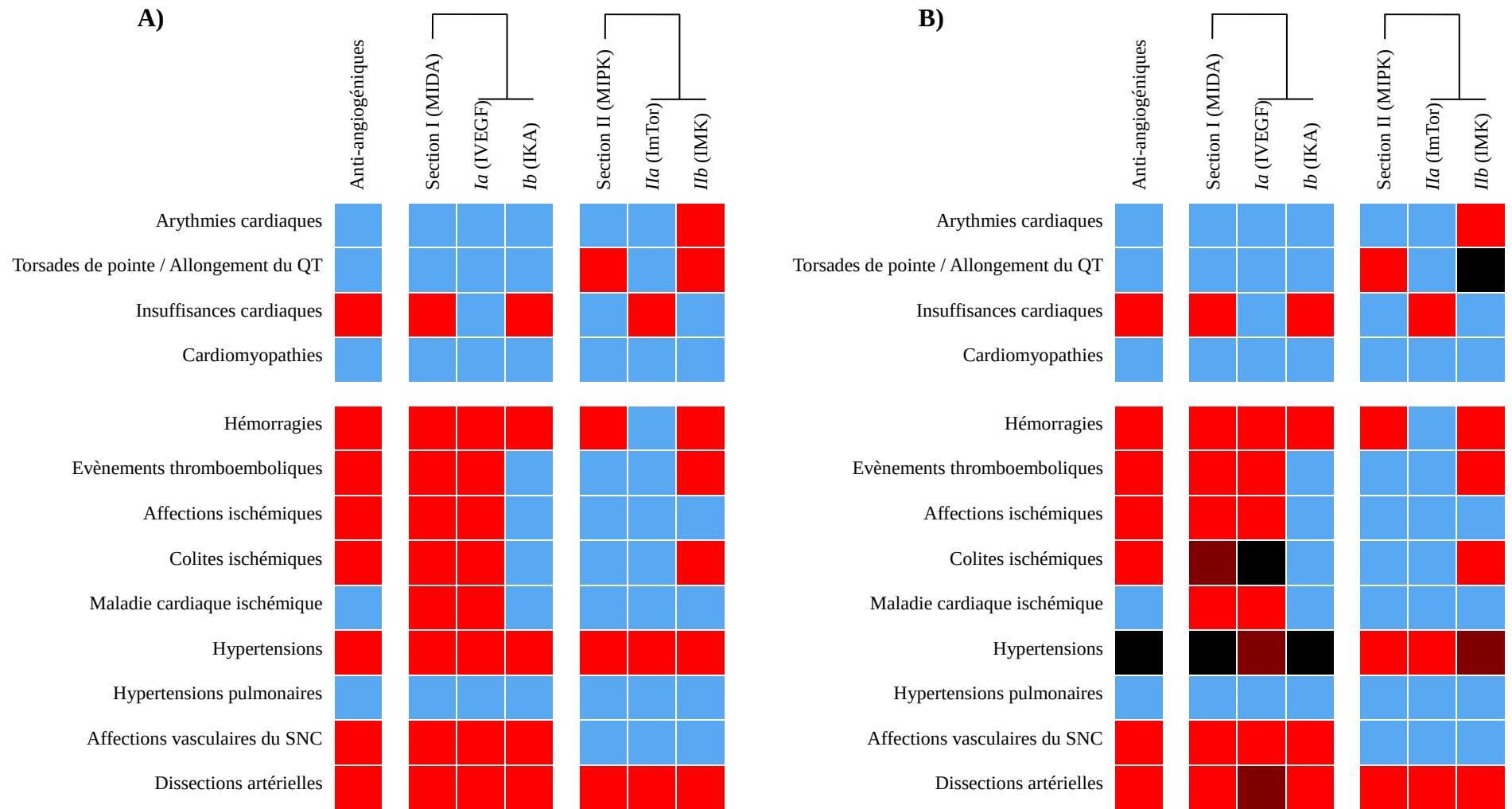


Figure 12 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques - effets indésirables cardiovasculaires

Chaque hit correspond au PRR du couple effet indésirable – classe médicamenteuse. Les hits bleus renvoient à une disproportionnalité négative (borne inférieure de l'intervalle de confiance ≤ 1) et les hits rouges, marrons et noirs renvoient à une disproportionnalité positive (borne inférieure de l'intervalle de confiance > 1). La figure B est une autre représentation de A selon différents paliers de valeur du PRR. Légende pour la figure B :

■ $1 < \text{PRR} \leq 3$
■ $3 < \text{PRR} \leq 5$
■ $\text{PRR} > 5$

4. Descriptions particulières

a. Axée sur les décès

Les caractéristiques des patients décédés (âge, sexe, médicaments suspectés et indications) étaient similaires à celles de la population d'étude (Tableau 5, Tableau 6 et Annexe 7). La fréquence des effets indésirables hypertensions était très faible dans la population des patients décédés contrairement à la population d'étude où ils présentaient une fréquence d'environ 30 %. Les autres effets cardiovasculaires étaient légèrement plus fréquents par rapport à la population d'étude (Figure 13).

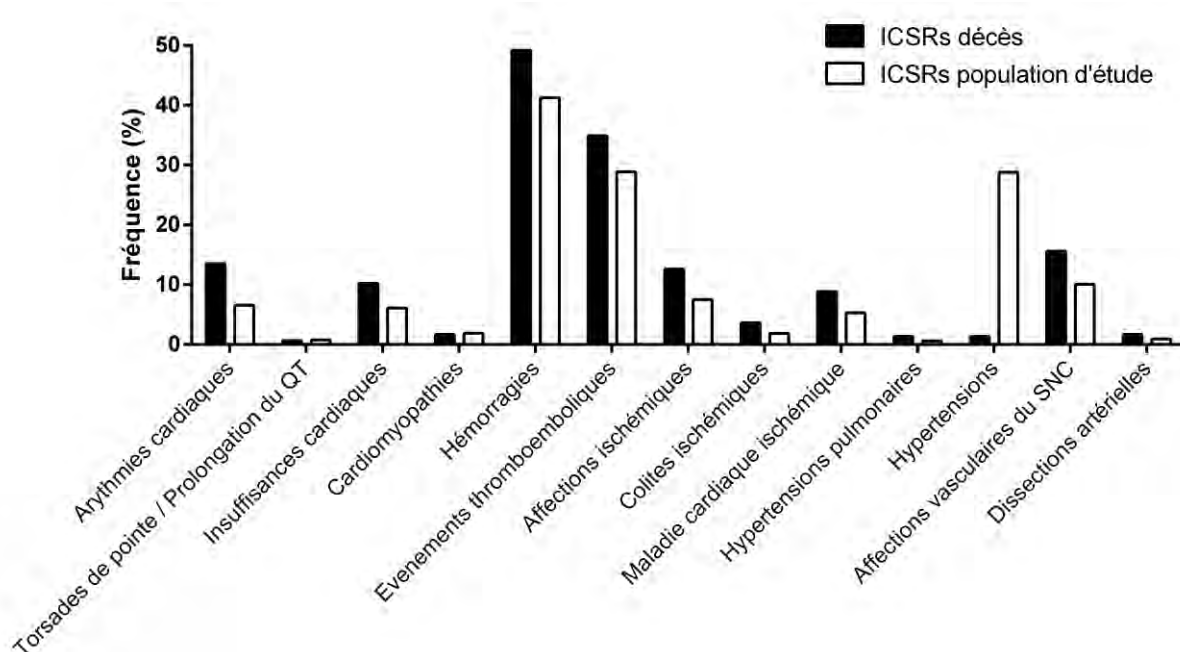


Figure 13 : Comparaison des fréquences des effets indésirables cardiovasculaires dans la population d'étude et dans la population des sujets décédés

b. Axée sur les dissections artérielles

Les ICSRs rapportant des dissections artérielles concernaient légèrement plus des femmes. Près de 90 % des cas étaient déclarés graves avec une hausse de la fréquence des décès (28 % *versus* 17 %) et des mises en jeu du pronostic vital (20 % *versus* 7 %) lors de la survenue d'une dissection artérielle comparativement à l'ensemble des cas (Tableau 5 et Tableau 8). Le bevacizumab était le seul, parmi les médicaments suspectés, dont la fréquence était augmentée de 10 %. Les autres caractéristiques des populations étaient superposables.

Tableau 8 : Caractéristiques des ICSRs rapportant des dissections artérielles

| Caractéristiques, n (%) | Total, n=494 | Suite | |
|------------------------------|--------------|---|-------------|
| Age | | Antiangiogénique suspecté | |
| < 18 ans | 1 (0,20) | Bevacizumab | 222 (44,94) |
| 18 à 44 ans | 24 (4,86) | Sunitinib | 71 (14,37) |
| 45 à 64 ans | 126 (25,51) | Sorafenib | 31 (6,28) |
| 65 à 74 ans | 137 (27,73) | Everolimus | 55 (11,13) |
| ≥ 75 ans | 69 (13,97) | Pazopanib | 32 (6,48) |
| Manquant | 137 (27,73) | Aflibercept | 20 (4,05) |
| Sexe | | Regorafenib | 7 (1,42) |
| Homme | 213 (43,12) | Axitinib | 15 (3,04) |
| Femme | 253 (51,21) | Nintedanib | 16 (3,24) |
| Manquant | 28 (5,66) | Lenvatinib | 11 (2,23) |
| Gravité | | Cabozantinib | 11 (2,23) |
| Grave | 436 (88,26) | Ramucirumab | 12 (2,43) |
| Non Grave | 8 (1,62) | Temsirolimus | 2 (0,40) |
| Manquant | 50 (10,12) | Vandetanib | 0 |
| Critères de gravité | | Indications (HLGT) | |
| Décès | 120 (27,52) | Rein et voies urinaires* | 92 (18,55) |
| Mise en jeu pronostic vital | 88 (20,18) | Gastro-intestinales* | 82 (16,53) |
| Prolongation/hospitalisation | 122 (27,98) | Sein* | 50 (10,08) |
| Incapacités et séquelles | 3 (0,69) | Respiratoires et médiastinales* | 37 (7,46) |
| Autre situation médicale | 103 (23,62) | Appareil reproducteur féminin* | 28 (5,65) |
| Section I (MIDA) | | Manquant | 66 (13,31) |
| Ia (IVEGF) | 254 (51,42) | * Tumeurs malignes et non précisées | |
| Ib (IKA) | 177 (35,83) | Remarques : | |
| Section II (MIPK) | | - Seules les indications dont la fréquence est > 1 % sont montrées | |
| IIa (ImTOR) | 57 (11,54) | - Les ICSRs pouvant suspecter plusieurs anti-angiogéniques, plusieurs indications pour un seul ICSR sont donc possibles | |
| IIb (IMK) | 11 (2,23) | | |

5. Analyses stratifiées selon l'âge

a. Analyses descriptives

Le Tableau 9 montre les caractéristiques générales des ICSRs selon l'âge. La fréquence du bevacizumab était légèrement plus élevée chez la population jeune. En revanche, l'aflibercept et le nintedanib étaient trois fois plus fréquents chez les personnes âgées. Les indications montraient également quelques différences : une hausse de l'item « autres indications » (comprenant procédures thérapeutiques et soins de support, changement structural, dépôt et dégénérescence de l'œil ainsi qu'affections du tractus respiratoire bas) chez les personnes âgées.

Tableau 9 : Caractéristiques des ICSRs selon l'âge des patients

| Caractéristiques, n (%) | Âge < 65 ans n=18 525 | Âge ≥ 65 ans n=19 676 |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sexe | | |
| Homme | 9 629 (51,98) | 11 072 (56,27) |
| Femme | 8 542 (46,11) | 8 228 (41,82) |
| Manquant | 354 (1,91) | 376 (1,91) |
| Gravité | | |
| Grave | 14 491 (78,22) | 15 923 (80,93) |
| Non Grave | 3 334 (18,00) | 3 107 (15,79) |
| Manquant | 700 (3,78) | 646 (3,28) |
| Critères de gravité | | |
| Décès | 2 391 (16,50) | 2 616 (16,43) |
| Mise en jeu pronostic vital | 1 136 (7,84) | 1 199 (7,53) |
| Prolongation/hospitalisation | 5 666 (39,10) | 7 029 (44,14) |
| Incapacités et séquelles | 156 (1,08) | 239 (1,50) |
| Anomalies congénitales | 5 (0,03) | 6 (0,04) |
| Autre situation médicale | 4 756 (32,82) | 4 658 (29,25) |
| Manquant | 381 (2,63) | 176 (1,11) |
| Section I (MIDA) | | |
| Ia (IVEGF) | 16 173 (87,30) | 18 027 (91,62) |
| Ib (IKA) | 8 058 (43,50) | 7 911 (40,21) |
| Section II (MIPK) | | |
| Ila (ImTOR) | 8 159 (44,04) | 10 144 (51,56) |
| Iib (IMK) | 2 531 (13,66) | 1 806 (9,18) |
| Antiangiogénique suspecté | | |
| Bevacizumab | 2 042 (11,02) | 1 449 (7,36) |
| Sunitinib | 489 (2,64) | 358 (1,82) |
| Sorafenib | 7 278 (39,29) | 5 958 (30,28) |
| Everolimus | 2 665 (14,39) | 3 354 (17,05) |
| Pazopanib | 2 348 (12,67) | 2 326 (11,82) |
| Aflibercept | 1 825 (9,85) | 1 251 (6,36) |
| Regorafenib | 1 234 (6,66) | 1 389 (7,06) |
| Axitinib | 559 (3,02) | 1 609 (8,18) |
| Nintedanib | 894 (4,83) | 892 (4,53) |
| Lenvatinib | 549 (2,96) | 780 (3,96) |
| Cabozantinib | 226 (1,22) | 964 (4,90) |
| Ramucirumab | 315 (1,70) | 503 (2,56) |
| Temsirolimus | 323 (1,74) | 271 (1,38) |
| Vandetanib | 231 (1,25) | 361 (1,83) |
| | 218 (1,18) | 199 (1,01) |
| | 166 (0,90) | 87 (0,44) |
| Indications (HLGT) | | |
| Rein et voies urinaires* | 3 103 (16,68) | 4 228 (21,42) |
| Gastro-intestinales* | 3 460 (18,60) | 3 784 (19,17) |
| Sein* | 1 490 (8,01) | 911 (4,61) |
| Hépatobiliaires* | 1 063 (5,72) | 1 197 (6,06) |
| Respiratoires et médiastinales* | 900 (4,84) | 946 (4,79) |
| Appareil reproducteur féminin* | 734 (3,95) | 555 (2,81) |
| Endocriniennes* | 647 (3,48) | 754 (3,82) |
| Système nerveux* | 795 (4,27) | 245 (1,24) |
| Tissus mous* | 322 (1,73) | 252 (1,28) |
| Autres indications | 647 (3,48) | 2 086 (10,57) |
| Manquant | 3 784 (20,35) | 3 722 (18,85) |

* Tumeurs malignes et non précisées

Autres indications comprend :

- Procédures thérapeutiques et soins de support
- changement structural, dépôt et dégénérescence de l'œil
- Affections du tractus respiratoire bas

b. Analyses de disproportionnalité

D’après la Figure 14 (et Annexe 8), les patients jeunes (< 65 ans) présentaient plus d’association effets cardiovasculaires – médicaments anti-angiogéniques significatives que les patients âgés (≥ 65 ans) suivant un ratio de 1,3. Chez les patients jeunes, les médicaments de la section I (Ia et Ib) étaient significativement associés à l’ensemble des effets vasculaires et aux insuffisances cardiaques alors qu’aucune association « cardiaque » n’était retrouvée chez les patients âgés. Les effets vasculaires n’étaient pas associés aux médicaments de la classe IIa (ImTOR) pour les patients âgés contrairement aux hémorragies, hypertensions, hypertensions pulmonaires et dissections artérielles pour les patients jeunes. Les arythmies cardiaques, évènements thromboemboliques et les affections vasculaires du SNC n’étaient pas associés aux médicaments de la classe IIb (IMK) chez les patients jeunes en comparaison aux patients âgés.

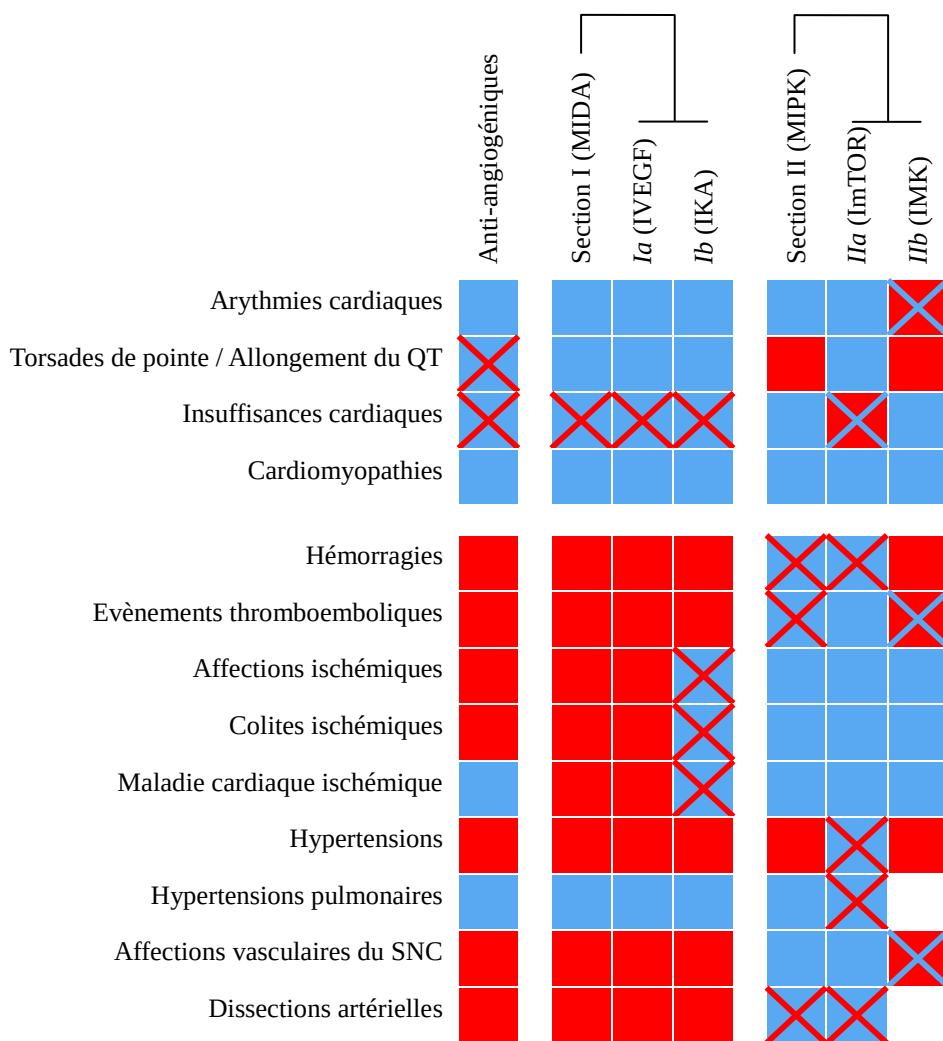


Figure 14 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques - effets cardiovasculaires selon l’âge

Le fond de la hitmap correspond aux données obtenues chez les personnes âgées (≥ 65 ans) ; en cas de différence avec les données obtenues chez les personnes jeunes (< 65 ans), une croix est représentée et correspond également au PRR de cette population. La signification des couleurs est la même que pour la Figure 12. En cas de case blanche, le calcul d’un des PRR n’a pu être réalisé à cause d’un nombre insuffisant de cas dans au moins une des tranche d’âge.

V. Discussion / Conclusion

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Il y a une trentaine d'années, il était essentiellement traité par cytotoxiques à large spectre d'action. Suite aux récentes découvertes scientifiques sur les différents acteurs et voies de signalisation, les thérapies « ciblées » ont vu le jour. A ce titre, la compréhension de l'angiogenèse et de son rôle dans la croissance tumorale ainsi que l'étude de son principal médiateur, le VEGF, est à l'origine du développement des médicaments à visée anti-angiogénique. Comme pour tout médicament nouvellement mis sur le marché, de nombreuses inconnues persistent concernant leur profil de sécurité d'emploi.

De nombreux effets indésirables ont été rapportés avec ces médicaments et ce, dès les essais cliniques. Le lien entre toxicité cardiovasculaire et médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse est souvent décrit et met en avant l'apparition d'hypertensions, d'évènements thromboemboliques ou d'hémorragies (54–56). Les essais cliniques présentent toutefois quelques limites concernant l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments : la population cible de ces essais est plus restreinte et non représentative de celle qui est réellement traitée par le médicament (57). La population rejointe est plus âgée, présente plus de comorbidités et est généralement polymédiquée (58). Notre investigation permet de décrire l'ensemble des effets cardiovasculaires déclarés au niveau international suite à l'administration de médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse chez des patients dans les conditions réelles d'utilisation. Nous utilisons la plus grande base de pharmacovigilance au monde (VigiBase®) ; elle regroupe plus de 19 millions d'ICSRs provenant de plus de 130 pays. La taille de notre échantillon nous permet d'avoir une forte puissance statistique.

Quelle que soit la classe médicamenteuse, les ICSRs étaient majoritairement déclarés chez des patients de plus de 45 ans ; 36 % avaient 65 ans et plus. Ils provenaient principalement de pays dotés d'autorités de sécurité sanitaire développée comme les États-Unis, les pays européens et le Japon mais aussi où ces médicaments « innovants » sont davantage disponibles. De plus, ces médicaments sont corrélés à une très forte fréquence d'effets graves avec des proportions d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation et de décès élevées. Ce point soulève la question de savoir si les effets cardiovasculaires des anti-angiogéniques sont réellement majoritairement graves ou s'ils sont plus fréquemment notifiés que les effets moins graves, qui peuvent être davantage associés par les médecins aux comorbidités de la maladie mais aussi « sous-estimés » par rapport à gravité du cancer traité donc moins notifiés.

Les médicaments les plus fréquemment suspectés (bevacizumab, sunitinib et sorafenib) correspondent aux premiers médicaments mis sur le marché et possiblement ceux les plus prescrits. En général, chaque classe présente un ou deux médicaments principaux : le bevacizumab représentait 82 % des médicaments de la classe Ia (IVEGF), le sunitinib et le sorafenib respectivement 34 % et 23 % de la classe Ib (IKA), l'everolimus 89 % de la classe IIa (ImTOR) et le cabozantinib 72 % de la classe IIb (IMK). Les « effets de classe » dépendent donc en grande partie de ces inhibiteurs. Cependant, au vu de leurs effets biologiques, un profil comparable est attendu au sein d'une même classe. Les fréquences des indications nous confortent dans l'idée du respect de la prescription des médicaments selon leur AMM (Tableau 10). Toutefois, certaines indications sortent du domaine de la cancérologie comme, par exemple, le « changement structural, dépôt et dégénérescence de l'œil » ainsi que les « affections du tractus respiratoire bas » mais elles restent dans des proportions plus faibles que l'ensemble des indications cancéreuses (respectivement 3 % et 2 % *versus* 65 %).

Tableau 10 : Principales indications tumorales des AMM des médicaments les plus fréquemment suspectés

| | Tumeurs | | | |
|-------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--|
| | Rein et voies urinaires | Gastro-intestinales | Sein | Diverses |
| Bevacizumab | | Cancers colorectaux métastatiques | Cancers du sein métastatiques | Cancers bronchiques non à petites cellules |
| Sunitinib | Cancers du rein | Tumeurs stromales gastro-intestinales | | |
| Sorafenib | | | | Cancers du foie |
| Everolimus | Cancers du rein | | Cancers du sein | |

Parmi les effets indésirables fréquemment retrouvés dans les ICSRs étudiés, les effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, constipation et vomissement sont fréquents lors de l'utilisation de médicaments anticancéreux quels qu'ils soient. En général, ils sont pris en charge symptomatiquement par des anti-diarrhéiques, laxatifs et anti-émétiques. Il en est de même pour les troubles généraux rapportant principalement asthénie et fatigue. Les effets vasculaires les plus fréquents, tels que les hémorragies, les évènements thrombo-emboliques et les hypertensions, sont bien connus et l'étaient dès les essais cliniques (45).

Tout comme dans la littérature, les effets indésirables hémorragiques semblent impliqués dans environ 50 % des décès imputables aux médicaments anti-angiogéniques (59,60). Les hypertensions étaient très peu fréquentes dans les ICSRs de patients décédés ; elles apparaissent probablement de manière moins graves et sont généralement bien contrôlées avec des traitements antihypertenseurs.

Le PRR est un outil qui fournit une probabilité de détecter un signal évocateur d'une association effet indésirable – médicament sans toutefois la quantifier (53). Une des difficultés pour l'utilisation de ce paramètre réside dans le choix d'un comparateur adapté. Dans notre étude, les médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse sont comparés aux autres médicaments anticancéreux pour plusieurs raisons : rendre plus comparables les populations comparées en termes d'indications, d'état de santé et donc de risque cardiovasculaire mais aussi éviter de surestimer des signaux par rapport à l'ensemble des médicaments.

La cardiotoxicité est un élément connu avec certains de ces médicaments. Par exemple, les inhibiteurs de tyrosines kinases pro-angiogéniques (Ib) ainsi que les inhibiteurs de mTOR (IIa) sont fréquemment associés aux insuffisances cardiaques (61). Le risque de torsade de pointe ou allongement du QT est aussi augmenté sous vandetanib (IIb) et sunitinib (62).

Bien que seule sa significativité importe, les valeurs élevées du PRR peuvent témoigner d'un signal plus fort. Il arrive que, pour certains effets, comme les hypertensions, cette association ait une forte notoriété car rapportée dans la littérature (63,64) expliquant ainsi les valeurs plutôt élevées du PRR de cet effet avec certaines classes médicamenteuses : Ia (IVEGF), Ib (IKA) et IIb (IMK) (Figure 12B).

Si une relation établie peut avoir un impact sur la valeur du PRR, un signal fort mais pas ou peu connu nécessite des investigations plus précises. Nous nous sommes donc intéressés aux cas de dissections artérielles dont le signal était significatif avec tous les inhibiteurs de l'angiogenèse (Figure 12) et qui présentait une conséquence clinique grave dans 88 % des cas (près de 30 % de décès) (Tableau 8).

La dissection artérielle est une rupture longitudinale des membranes élastiques de la paroi artérielle entraînant l'entrée du sang entre les tuniques vasculaires. Elle constitue une urgence chirurgicale grave associée à un taux de morbi-mortalité élevé. Les principaux facteurs de risque de cette affection sont l'hypertension artérielle et le syndrome de Marfan. Ces pathologies sont différentes d'un point de vue physiopathologique : la maladie de Marfan est un trouble des tissus conjonctifs alors que l'hypertension se définit comme une pression sanguine anormalement élevée. Les deux affections présentent pourtant une dérégulation de la voie de signalisation du *Transforming Growth Factor β* (TGF β). Le TGF β est une cytokine impliquée dans plusieurs processus cellulaires tels que l'apoptose, la perméabilité et le remodelage vasculaire (65).

Le syndrome de Marfan est généralement associé à une anomalie génétique de la fibrilline de type 1 qui compose les fibres élastiques de la MEC (66). La fibrilline-1 joue un rôle dans la séquestration du TGF β . Lorsqu'elle est mutée et non fonctionnelle, le TGF β est libéré dans

la MEC (67). En parallèle, les patients hypertendus présentent également des taux augmentés de TGF β (68). La synthèse du TGF β est sous la dépendance d'une autre glycoprotéine de la MEC, l'EMILIN1 (*elastine microfibril interface-located protein 1*) qui est impliquée dans la régulation de la pression sanguine (69,70).

Des études *in vitro* sur des cellules épithéliales mettent en évidence un lien entre l'activation de la voie du TGF β et la diminution d'expression du VEGFR2 (71,72). A l'inverse, une analyse d'expression génique après utilisation de bevacizumab chez des patients atteints de glioblastome montre une augmentation de l'expression des gènes du TGF β (73). Il pourrait exister une corrélation entre inhibition de la voie du VEGF, activation de la voie du TGF β et dissection artérielle.

De nombreux *case reports* associant dissection artérielle et médicaments inhibiteurs directs de l'angiogenèse (classe I) ont été publiés (Tableau 11) mais, à notre connaissance, aucune étude approfondie comme pour les hypertensions ou évènements thromboemboliques n'a été réalisée. Une alerte des autorités de santé canadiennes (*Health Canada*) a d'ailleurs été lancée en décembre 2018 pour l'évaluation du risque de changements structuraux et rupture des parois artérielles sous inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (74). La pharmacovigilance permet donc de détecter des risques potentiels ainsi que de proposer des hypothèses de recherche (75). Compte-tenu de l'ensemble de ces informations, l'hypothèse du lien entre dissection artérielle et médicaments anti-angiogéniques mériterait une analyse plus détaillée de nature pharmaco-épidémiologique.

Tableau 11 : Liste des *Case Reports* de dissection artérielle sous inhibiteurs de l'angiogenèse

| Auteurs | Pays | Age (ans) | Sexe | DCI | Réf | Date |
|----------------------------|---------|-----------|-------|-----------------------|------|------|
| Aragon JB, <i>et al.</i> | USA | 70 | Homme | Bevacizumab | (76) | 2008 |
| Edeline J, <i>et al.</i> | France | 58 | Homme | Sunitinib | (77) | 2009 |
| Serrano C, <i>et al.</i> | Espagne | 77 | Femme | Sorafenib | (78) | 2010 |
| Funahashi Y, <i>et al.</i> | Japon | 48 | Homme | Sunitinib | (79) | 2014 |
| Niwa N, <i>et al.</i> | Japon | 51 | Homme | Axitinib | (80) | 2015 |
| Formiga MN, <i>et al.</i> | Brésil | 68 | Homme | Sunitinib | (81) | 2015 |
| Koda T, <i>et al.</i> | Japon | 77 | Femme | Bevacizumab | (82) | 2016 |
| Hatem R, <i>et al.</i> | Québec | 63 | Femme | Sunitinib | (83) | 2017 |
| Takada M, <i>et al.</i> | Japon | 66 | Homme | Sorafenib et Axitinib | (84) | 2018 |

Au cours des analyses stratifiées selon l'âge, un nombre similaire de cas dans les deux populations a été retrouvé ainsi que davantage d'associations positives effets indésirables – médicament chez les patients jeunes ce qui n'était pas forcément attendu. Les personnes âgées sont considérées comme plus vulnérables, l'accès aux médicaments « innovants » leur est peut-être plus restreint. Si ces personnes sont moins souvent traitées par ces médicaments,

elles présenteront moins d'effets indésirables. Lorsqu'elles reçoivent des médicaments anti-angiogéniques, ces personnes sont sûrement plus surveillées et les traitements rapidement adaptés en cas de signes cardiovasculaires précoces. De plus, il est possible qu'à effet indésirable comparable, le lien avec le médicament soit davantage fait pour les patients jeunes que les patients plus âgés présentant de nombreuses comorbidités cardiovasculaires. Ainsi, les cliniciens ont peut-être tendance à davantage déclarer l'apparition de ces effets chez les sujets les plus jeunes.

Comme toute étude conduite à partir d'une base de données de pharmacovigilance, notre étude est tributaire des limites connues de la notification spontanée et du traitement des données de pharmacovigilance. Le pilier de toute base de pharmacovigilance est la notification spontanée. Seule l'analyse des notifications spontanées permet d'étudier précocement les risques médicamenteux à travers les données de la pharmacovigilance. En effet, plus l'exposition au médicament est rare, plus la fréquence des effets indésirables graves sera faible, ils ne peuvent donc être étudiés qu'à travers les alertes de notifications.

Toutefois, les données de pharmacovigilance souffrent aussi de la sous-notification qui induit une diminution de l'estimation de la fréquence des effets indésirables (85). Elle dépend de plusieurs paramètres comme, par exemple, l'ancienneté du médicament, la non reconnaissance de l'évènement par un professionnel de santé ou par le patient, les facteurs humains ou géographiques et le mode de recueil des déclarations (actif ou passif). Toutefois, la sous-notification est moins importante pour les effets graves et inconnus (86) et, dans certains cas, la sous-notification peut donner du crédit à un signal.

Cette notification dépend principalement de la personne qui la déclare, les paramètres cliniques et les données sur la prise en charge varient donc selon les régions. Ce point influence également la qualité, l'exhaustivité, la précision et la pertinence de la déclaration (85). Certaines données comme, par exemple, les indications, les comorbidités et les médicaments concomitants sont souvent manquantes. La terminologie MedDRA est utilisée afin d'uniformiser l'hétérogénéité des termes utilisés mais rend plus difficile l'individualisation des cas. De plus, sa hiérarchisation complexifie la mise en œuvre de la détection des signaux d'où l'intérêt du développement des SMQ. Les SMQ sont des outils qui regroupent des symptômes, syndromes ou diagnostics dans une condition médicale d'intérêt (87); dans notre étude, ils ont été utilisés pour tous les effets sauf pour les dissections artérielles qui n'en possèdent pas encore.

En conclusion, cette étude a permis de dresser un état des lieux des effets indésirables cardiovasculaires sous médicaments anticancéreux inhibant l'angiogenèse. La majorité des cas rapportés présente une gravité élevée avec, en particulier, de nombreux décès. Les effets indésirables vasculaires semblent plus nombreux que les effets indésirables cardiaques sous ces médicaments et les hémorragies, événements thromboemboliques et les hypertensions sont les effets les plus fréquemment rapportés. Les médicaments inhibiteurs directs du VEGF (classe Ia) sont tous significativement associés aux troubles vasculaires. Tous les médicaments présentent une association positive avec les dissections artérielles qu'il conviendrait d'évaluer plus précisément.

Bibliographie

1. Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Development of Anatomophysiologic Knowledge Regarding the Cardiovascular System: From Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol.* déc 2014;103(6):538-45.
2. Ziskind B, Halioua B. [Concepts of the heart in Ancient Egypt]. *Med Sci MS.* mars 2004;20(3):367-73.
3. Mavrodi A, Paraskevas G. Morphology of the heart associated with its function as conceived by ancient Greeks. *Int J Cardiol.* 1 mars 2014;172(1):23-8.
4. Charles Singer. *A Short History of Anatomy & Physiology from the Greeks to Harvey.* 1957, Dover Publications, NY. p.61 [Internet]. 1957 [cité 27 sept 2018]. 281 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/B-001-001-774>
5. Kilgour FG. Harvey's Use of Galen's Findings in His Discovery of the Circulation of the Blood. *J Hist Med Allied Sci.* 1 avr 1957;XII(4):232-4.
6. Key JD, Keys TE, Callahan JA. Historical development of concept of blood circulation. An anniversary memorial essay to William Harvey. *Am J Cardiol.* mai 1979;43(5):1026-32.
7. Pasipoularides A. Historical Perspective: Harvey's epoch-making discovery of the Circulation, its historical antecedents, and some initial consequences on medical practice. *J Appl Physiol.* 4 avr 2013;114(11):1493-503.
8. Hurst JW, Fye WB. Realdo Colombo. *Clin Cardiol.* mars 2002;25(3):135-7.
9. Bikfalvi A. *A Brief History of Blood and Lymphatic Vessels* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [cité 19 déc 2018]. 192 p. Disponible sur: [//www.springer.com/us/book/9783319743752](http://www.springer.com/us/book/9783319743752)
10. Fye WB. Andrea Cesalpino. *Clin Cardiol.* déc 1996;19(12):969-70.
11. West JB. Marcello Malpighi and the discovery of the pulmonary capillaries and alveoli. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 15 mars 2013;304(6):L383-390.
12. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1995;11:73-91.
13. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 14 févr 1997;275(5302):964-7.
14. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* avr 2000;6(4):389-95.
15. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 17 avr 1997;386(6626):671-4.
16. Schwartz SM, Benditt EP. Aortic endothelial cell replication. I. Effects of age and hypertension in the rat. *Circ Res.* 1 août 1977;41(2):248-55.
17. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 9 août 1996;86(3):353-64.

18. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 16 sept 2011;146(6):873-87.
19. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 15 déc 2005;438(7070):932-6.
20. Burri PH, Tarek MR. A novel mechanism of capillary growth in the rat pulmonary microcirculation. *Anat Rec*. 228(1):35-45.
21. Bouïs D, Kusumanto Y, Meijer C, Mulder NH, Hospers GAP. A review on pro- and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. *Pharmacol Res*. févr 2006;53(2):89-103.
22. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*. 23 juin 2003;161(6):1163-77.
23. De Smet F, Segura I, De Bock K, Hohensinner PJ, Carmeliet P. Mechanisms of vessel branching: filopodia on endothelial tip cells lead the way. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2009;29(5):639-49.
24. Herbert SP, Stainier DYR. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 23 août 2011;12(9):551-64.
25. Makanya AN, Hlushchuk R, Djonov VG. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling. *Angiogenesis*. 2009;12(2):113-23.
26. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 8 déc 1989;246(4935):1306-9.
27. Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem*. 20 nov 1998;273(47):31273-82.
28. Suto K, Yamazaki Y, Morita T, Mizuno H. Crystal structures of novel vascular endothelial growth factors (VEGF) from snake venoms: insight into selective VEGF binding to kinase insert domain-containing receptor but not to fms-like tyrosine kinase-1. *J Biol Chem*. 21 janv 2005;280(3):2126-31.
29. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 15 févr 2005;65(3):550-63.
30. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 oct 2013;5(10):a009092.
31. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. 1 oct 2007;19(10):2003-12.
32. Goldmann E. The Growth of Malignant Disease in Man and the Lower Animals, with special reference to the Vascular System. *Proc R Soc Med*. 1908;1(Surg Sect):1-13.
33. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 18 nov

1971;285(21):1182-6.

34. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*. 18 juin 1999;284(5422):1994-8.
35. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol*. mai 2001;2(5):278-89.
36. Brunton LL, Hilal-Dadan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill: Cenveo Publisher Services; 2018. 1440 p.
37. ANSM. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Repéré à [https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0) [Internet]. 2017 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
38. Accueil | Légifrance, le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
39. Beeley LJ, Malcolm Duckworth D. The impact of genomics on drug design. *Drug Discov Today*. 1 nov 1996;1(11):474-80.
40. Montastruc J-L. Les cinq «trop» des essais cliniques: plaidoyer pour une Pharmacopépidémiologie pour tous. *Rev Prescr*. 2006;(26):471.
41. Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 nov 2006;15(11):808-12.
42. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004 [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6165f/>
43. Bégaud B. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*. 3ème édition. Bordeaux: ARME-pharmacovigilance éd; 1998. 155-157 p.
44. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. 2011-655 juin 10, 2011.
45. Ryberg M. Cardiovascular toxicities of biological therapies. *Semin Oncol*. avr 2013;40(2):168-77.
46. Gouverneur A, Claraz P, Rousset M, Arnaud M, Fourier-Réglat A, Pariente A, et al. Comparative Safety of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer between Elderly and Younger Patients: a Study Using the International Pharmacovigilance Database. *Target Oncol*. 2017;12(6):805-14.

47. Patras de Campaigno E, Bondon-Guitton E, Laurent G, Montastruc F, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M, et al. Identification of cellular targets involved in cardiac failure caused by PKI in oncology: an approach combining pharmacovigilance and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(7):1544-55.
48. Cuni R, Parrini I, Asteggiano R, Conte MR. Targeted Cancer Therapies and QT Interval Prolongation: Unveiling the Mechanisms Underlying Arrhythmic Complications and the Need for Risk Stratification Strategies. *Clin Drug Investig.* févr 2017;37(2):121-34.
49. Wittayanukorn S, Qian J, Johnson BS, Hansen RA. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: A study of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* mars 2017;23(2):93-102.
50. Cutroneo PM, Giardina C, Ientile V, Potenza S, Sottosanti L, Ferrajolo C, et al. Overview of the Safety of Anti-VEGF Drugs: Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System. *Drug Saf.* 2017;40(11):1131-40.
51. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* 1 sept 2008;42(5):409-19.
52. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 2000;356(9237):1255-9.
53. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2001;10(6):483-6.
54. des Guetz G, Uzzan B, Chouahnia K, Morère J-F. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs. *Target Oncol.* déc 2011;6(4):197-202.
55. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens JASH.* juin 2018;12(6):409-25.
56. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res.* 15 avr 2019;115(5):904-14.
57. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2004;57(1):86-92.
58. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï D, Moore N, Fourier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(1):15-23.
59. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2008;65(4):573-9.
60. Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(3):542-52.
61. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of

- cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail.* févr 2013;1(1):72-8.
62. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 20 janv 2015;112(2):296-305.
 63. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol.* 1 mai 2009;20(5):807-15.
 64. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* févr 2008;9(2):117-23.
 65. Goumans M-J, Liu Z, ten Dijke P. TGF-beta signaling in vascular biology and dysfunction. *Cell Res.* janv 2009;19(1):116-27.
 66. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature.* 25 juill 1991;352(6333):337-9.
 67. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* mars 2003;33(3):407-11.
 68. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens.* juill 2003;16(7):604-11.
 69. Litteri G, Carnevale D, D'Urso A, Cifelli G, Braghetta P, Damato A, et al. Vascular smooth muscle Emilin-1 is a regulator of arteriolar myogenic response and blood pressure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* sept 2012;32(9):2178-84.
 70. Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, Cordenonsi M, Dupont S, Maretto S, et al. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis. *Cell.* 10 mars 2006;124(5):929-42.
 71. Mandriota SJ, Menoud PA, Pepper MS. Transforming growth factor beta 1 down-regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk-1 expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 10 mai 1996;271(19):11500-5.
 72. Jeong H-S, Yun J-H, Lee D-H, Lee EH, Cho C-H. Retinal pigment epithelium-derived transforming growth factor- β 2 inhibits the angiogenic response of endothelial cells by decreasing vascular endothelial growth factor receptor-2 expression. *J Cell Physiol.* avr 2019;234(4):3837-49.
 73. Keunen O, Johansson M, Oudin A, Sanzey M, Rahim SAA, Fack F, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mars 2011;108(9):3749-54.
 74. Gouvernement du Canada SC. Résumé de l'examen de l'innocuité : Inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [Internet]. 2018 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/resume-examen-innocuite-detail.php?lang=fr&linkID=SSR00213#footnotes>

75. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Therapie*. avr 2016;71(2):211-6.
76. Aragon-Ching JB, Ning Y-M, Dahut WL. Acute aortic dissection in a hypertensive patient with prostate cancer undergoing chemotherapy containing bevacizumab. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(8):1600-1.
77. Edeline J, Laguerre B, Rolland Y, Patard J-J. Aortic dissection in a patient treated by sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2010;21(1):186-7.
78. Serrano C, Suárez C, Andreu J, Carles J. Acute aortic dissection during sorafenib-containing therapy. *Ann Oncol*. 1 janv 2010;21(1):181-2.
79. Funahashi Y, Sassa N, Inada-Inoue M, Ando Y, Matsukawa Y, Gotoh M. Acute aortic dissection in a patient receiving multiple tyrosine kinase inhibitors for 5 years. *Aktuelle Urol*. mars 2014;45(2):132-4.
80. Niwa N, Nishiyama T, Ozu C, Yagi Y, Saito S. Acute aortic dissection in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Acta Oncol Stockh Swed*. avr 2015;54(4):561-2.
81. Formiga MN da C, Fanelli MF. Aortic dissection during antiangiogenic therapy with sunitinib. A case report. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. juin 2015;133(3):275-7.
82. Koda T, Koike J, Masuhara H, Kurihara A, Shiokawa H, Ushigome M, et al. [A Case of Aortoesophageal Fistula Rupture Due to Descending Thoracic Aortic Dissection with Recurrent Colon Cancer during Chemotherapy Containing Bevacizumab]. *Gan To Kagaku Ryoho*. nov 2016;43(12):1815-7.
83. Hatem R, Bebawi E, Schampaert E. Potential Sunitinib-Induced Coronary Artery and Aortic Dissections. *Can J Cardiol*. 2017;33(6):830.e17-830.e18.
84. Takada M, Yasui T, Oka T, Shioyama W, Kuroda T, Nakai Y, et al. Aortic Dissection and Cardiac Dysfunction Emerged Coincidentally During the Long-Term Treatment with Angiogenesis Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int Heart J*. 26 sept 2018;59(5):1174-9.
85. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther*. 1998;20 Suppl C:C40-44.
86. Alatawi YM, Hansen RA. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf*. juill 2017;16(7):761-7.
87. Mozzicato P. Standardised MedDRA queries: their role in signal detection. *Drug Saf*. 2007;30(7):617-9.

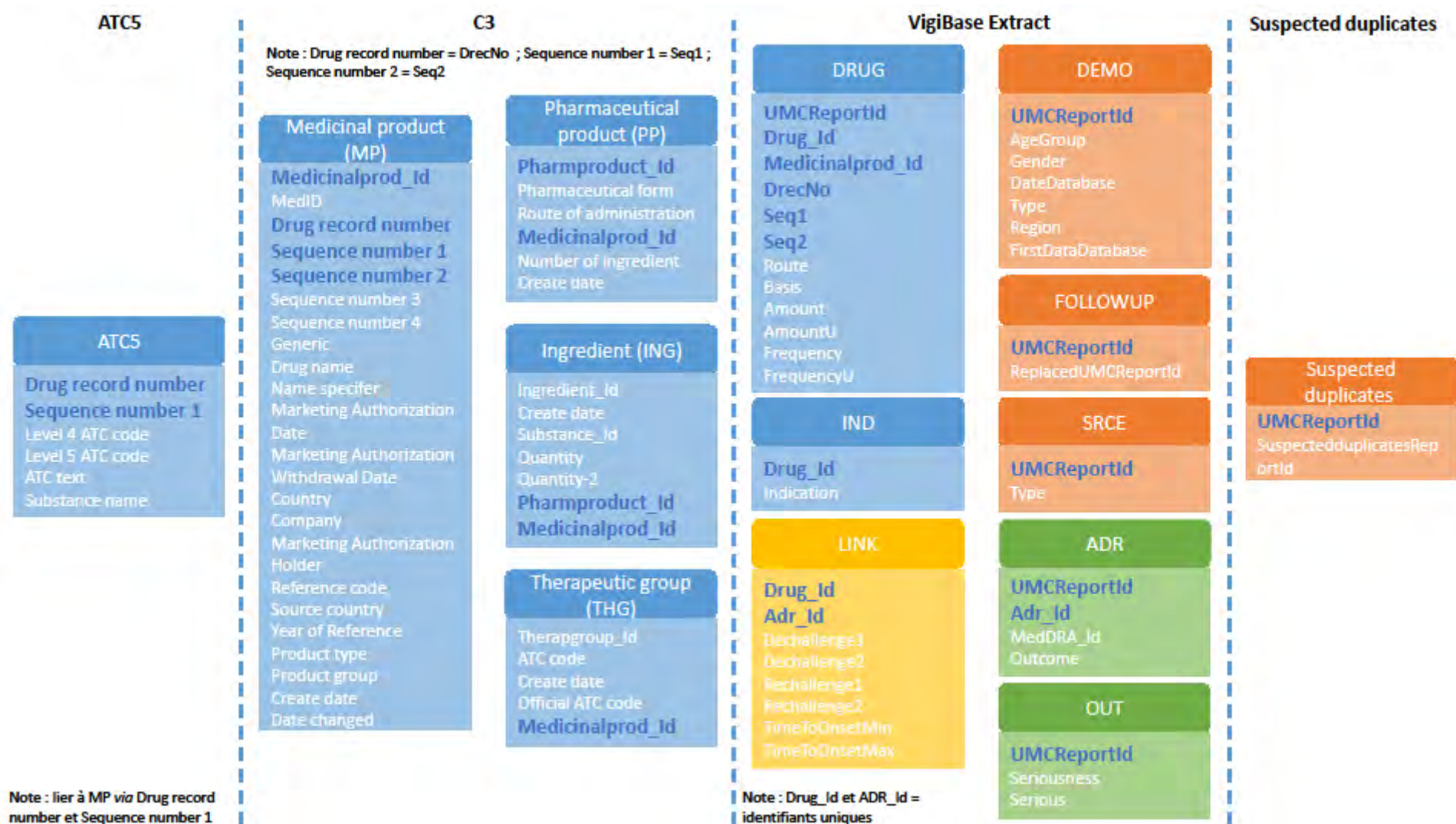
Les figures sont issues de montage d'images provenant du site Servier Medical ART (<https://smart.servier.com>) adhérent à la License Creative Commons (<https://creativecommons.org/>)

Annexe

Annexe 1 : Critères d'identification des effets cardiovasculaires d'intérêt

| Regroupement | Termes (SMQ, HLGT, HLT, PT) |
|--|---|
| Cardiac arrhythmias | sous-SMQ Arrhythmia related investigations, signs and symptoms ; sous-SMQ Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) ; HLGT Cardiac arrhythmias |
| Torsades de pointe/QT prolongation | SMQ Torsades de pointe/QT prolongation |
| Heart failures | SMQ Cardiac failure ; HLGT Heart failures |
| Cardiomyopathies | SMQ Cardiomyopathy ; HLT Cardiomyopathies |
| Central nervous system vascular disorders | sous-SMQ Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions ; HLGT Central nervous system vascular disorders |
| Embolic and thrombotic events | SMQ Embolic and thrombotic events ; SMQ Ischaemic colitis ; SMQ Thrombophlebitis ; HLGT Embolism and Thrombosis ; HLT Aortic embolism and thrombosis ; HLT Cerebrovascular embolism and thrombosis ; HLT Cerebrovascular venous and sinus thrombosis ; HLT Gastrointestinal embolism and thrombosis ; HLT Hepatic and portal embolism and thrombosis ; HLT Non-site specific embolism and thrombosis ; HLT Pulmonary embolism and thrombosis ; HLT Pulmonary thrombotic and embolic conditions ; HLT Renal embolism and thrombosis ; HLT Retinal embolism and thrombosis ; HLT Site specific embolism and thrombosis NEC ; HLT Vena caval embolism and thrombosis ; HLT Ischaemic coronary artery disorders ; HLT Renal vascular and ischaemic conditions |
| Haemorrhages | SMQ Haemorrhages ; sous-SMQ Gastrointestinal haemorrhage ; HLGT Vascular haemorrhagic disorders ; HLGT Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC ; HLGT Gastrointestinal haemorrhages NEC ; HLT Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents ; HLT Choroid and vitreous haemorrhages and vascular disorders ; HLT Gingival haemorrhages ; HLT Peritoneal and retroperitoneal haemorrhages ; HLT Retinal bleeding and vascular disorders (excl retinopathy) ; HLT Skin haemorrhages ; HLT Oral soft tissue haemorrhages |
| Hypertension | SMQ Hypertension ; HLT Accelerated and malignant hypertension ; HLT Cardiac hypertensive complications ; HLT Portal hypertensions ; HLT Renal hypertension and related conditions ; HLT Renal hypertensions ; HLT Vascular hypertensive disorders NEC |
| Pulmonary hypertension | SMQ Pulmonary hypertension ; HLT Pulmonary hypertensions |
| Ischaemic colitis | SMQ Ischaemic colitis |
| Ischaemic heart disease | SMQ Ischaemic heart disease ; HLT Ischaemic coronary artery disorders |
| Ischaemic disorders | SMQ Ischaemic colitis ; SMQ Ischaemic heart disease ; HLT Ischaemic coronary artery disorders ; HLT Renal vascular and ischaemic conditions |
| Arterial dissections | PT Aneurysm ; PT Aneurysm arteriovenous ; PT Aneurysm ruptured ; PT Artery dissection ; PT Vascular dissection ; PT Hepatic artery aneurysm ; PT Renal aneurysm ; PT Renal artery dissection ; PT Splenic artery aneurysm ; PT Acute aortic syndrome ; PT Aortic aneurysm ; PT Aortic aneurysm rupture ; PT Aortic dissection ; PT Aortic dissection rupture ; PT Aortic intramural haematoma ; PT False lumen dilatation of aortic dissection ; PT Basilar artery aneurysm ; PT Carotid aneurysm rupture ; PT Carotid artery aneurysm ; PT Carotid artery dissection ; PT Intracranial aneurysm ; PT Intracranial artery dissection ; PT Ruptured cerebral aneurysm ; PT Vertebral artery aneurysm ; PT Vertebral artery dissection ; PT Meningorrhagia ; PT Subarachnoid haematoma ; PT Subarachnoid haemorrhage ; PT Aortic dissection |

Annexe 2 : Présentation de VigiBase® Extract



Annexe 3 : Caractéristiques des ICSRs selon la classification médicamenteuse

| Caractéristiques, n (%) | Section I (MIDA) n=47 759 | Ia (IVEGF) n=23 288 | Ib (IKA) n=24 593 | Section II (MIPK) n=6 759 | IIa (ImTOR) n=5 474 | IIb (MK) n=1 288 |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|
| Age | | | | | | |
| < 18 ans | 178 (0,37) | 115 (0,49) | 67 (0,28) | 102 (1,51) | 95 (1,73) | 7 (0,55) |
| 18 à 44 ans | 2 064 (4,32) | 1 212 (5,20) | 860 (3,50) | 516 (7,63) | 434 (7,93) | 82 (6,37) |
| 45 à 64 ans | 13 931 (29,17) | 6 731 (28,90) | 7 232 (29,41) | 1 913 (28,30) | 1 513 (27,64) | 400 (31,06) |
| 65 à 74 ans | 11 183 (23,42) | 4 822 (20,71) | 6 386 (25,97) | 1 232 (18,23) | 985 (17,99) | 248 (19,25) |
| ≥ 75 ans | 6 844 (14,33) | 3 089 (13,26) | 3 758 (15,28) | 574 (8,49) | 464 (8,48) | 110 (8,54) |
| Manquant | 13 559 (28,39) | 7 319 (31,43) | 6 290 (25,58) | 2 422 (35,83) | 1 983 (36,23) | 441 (34,24) |
| Sexe | | | | | | |
| Homme | 24 266 (50,81) | 9 371 (40,24) | 14 946 (60,77) | 3 038 (44,95) | 2 257 (41,23) | 781 (60,64) |
| Femme | 19 494 (40,82) | 11 349 (48,73) | 8 187 (33,29) | 3 387 (50,11) | 2 940 (53,71) | 449 (34,86) |
| Manquant | 3 999 (8,37) | 2 568 (11,03) | 1 460 (5,94) | 334 (4,94) | 277 (5,06) | 58 (4,50) |
| Gravité | | | | | | |
| Grave | 37 979 (79,52) | 19 158 (82,27) | 18 940 (77,01) | 5 289 (78,25) | 4 433 (80,98) | 859 (66,69) |
| Non grave | 8 239 (17,25) | 3 242 (13,92) | 4 999 (20,33) | 1 195 (17,68) | 769 (14,05) | 426 (33,07) |
| Manquant | 1 541 (3,23) | 888 (3,81) | 654 (2,66) | 275 (4,07) | 272 (4,97) | 3 (0,23) |
| Critères de gravité | | | | | | |
| Décès | 6 263 (16,49) | 3 254 (16,99) | 3 034 (16,02) | 953 (18,02) | 784 (17,69) | 169 (19,67) |
| Mise en jeu du pronostic vital | 2 517 (6,63) | 1 513 (7,90) | 1 013 (5,35) | 296 (5,60) | 257 (5,80) | 39 (4,54) |
| Prolongation ou hospitalisation | 14 429 (37,99) | 6 783 (35,41) | 7 680 (40,55) | 2 291 (43,32) | 1 915 (43,20) | 378 (44,00) |
| Incapacités et séquelles | 725 (1,91) | 579 (3,02) | 146 (0,77) | 49 (0,93) | 41 (0,92) | 8 (0,93) |
| Anomalies congénitales | 11 (0,03) | 6 (0,03) | 5 (0,03) | 2 (0,04) | 2 (0,05) | 0 (0,00) |
| Autre situation médicale | 13 408 (35,30) | 6 809 (35,54) | 6 649 (35,11) | 1 683 (31,82) | 1 420 (32,03) | 264 (30,73) |
| Manquant | 626 (1,65) | 214 (1,12) | 413 (2,18) | 15 (0,28) | 14 (0,32) | 1 (0,12) |
| Indications (HLGT) | | | | | | |
| Rein et voies urinaires* | 9 042 (18,93) | 448 (1,92) | 8 636 (35,12) | 1 443 (21,35) | 1 025 (18,72) | 419 (32,53) |
| Gastro-intestinales* | 9 210 (19,28) | 6 801 (29,20) | 2 430 (9,88) | 128 (1,89) | 107 (1,95) | 21 (1,62) |
| Sein* | 2 302 (4,82) | 2 175 (9,34) | - | 1 176 (17,40) | 1 164 (21,26) | - |
| Hépatobiliaires* | 2 783 (5,83) | - | 2 633 (10,71) | - | - | - |
| Respiratoires et médiastinales* | 2 550 (5,34) | 2 163 (9,29) | 393 (1,6) | 90 (1,33) | - | 55 (4,27) |
| Appareil reproducteur féminin* | 1 845 (3,86) | 1 726 (7,41) | - | - | - | - |
| Endocriniennes* | 1 096 (2,29) | - | 1 021 (4,15) | 781 (11,55) | 416 (7,60) | 365 (28,34) |
| Système nerveux* | 1 472 (3,08) | 1 394 (5,99) | - | 111 (1,64) | 83 (1,46) | 28 (2,17) |
| Diverses et de site non précisé* | 772 (1,62) | 320 (1,37) | 466 (1,89) | 115 (1,70) | 87 (1,59) | 29 (2,25) |
| Tissus mous* | 618 (1,29) | - | 594 (2,42) | - | - | - |
| Autres indications | 4 577 (9,58) | 2 615 (11,23) | 1 966 (7,99) | 481 (7,12) | 438 (8,00) | 45 (3,49) |
| Manquant | 9 613 (20,13) | 3 995 (17,20) | 5 651 (22,98) | 1342 (19,86) | 1 107 (19,67) | 236 (18,32) |

* Tumeurs malignes et non précisées

Autres indications comprend :

- Procédures thérapeutiques et soins de support
- changement structural, dépôt et dégénérescence de l'œil
- Affections du tractus respiratoire bas

Remarques :

- Les patients peuvent recevoir un ou plusieurs médicaments anti-angiogéniques.
- Seules les indications du Tableau 6 dont la fréquence est > 1 % est montrée
- Les ICSRs pouvant suspecter plusieurs anti-angiogéniques, plusieurs indications pour un seul ICSR sont donc possibles.

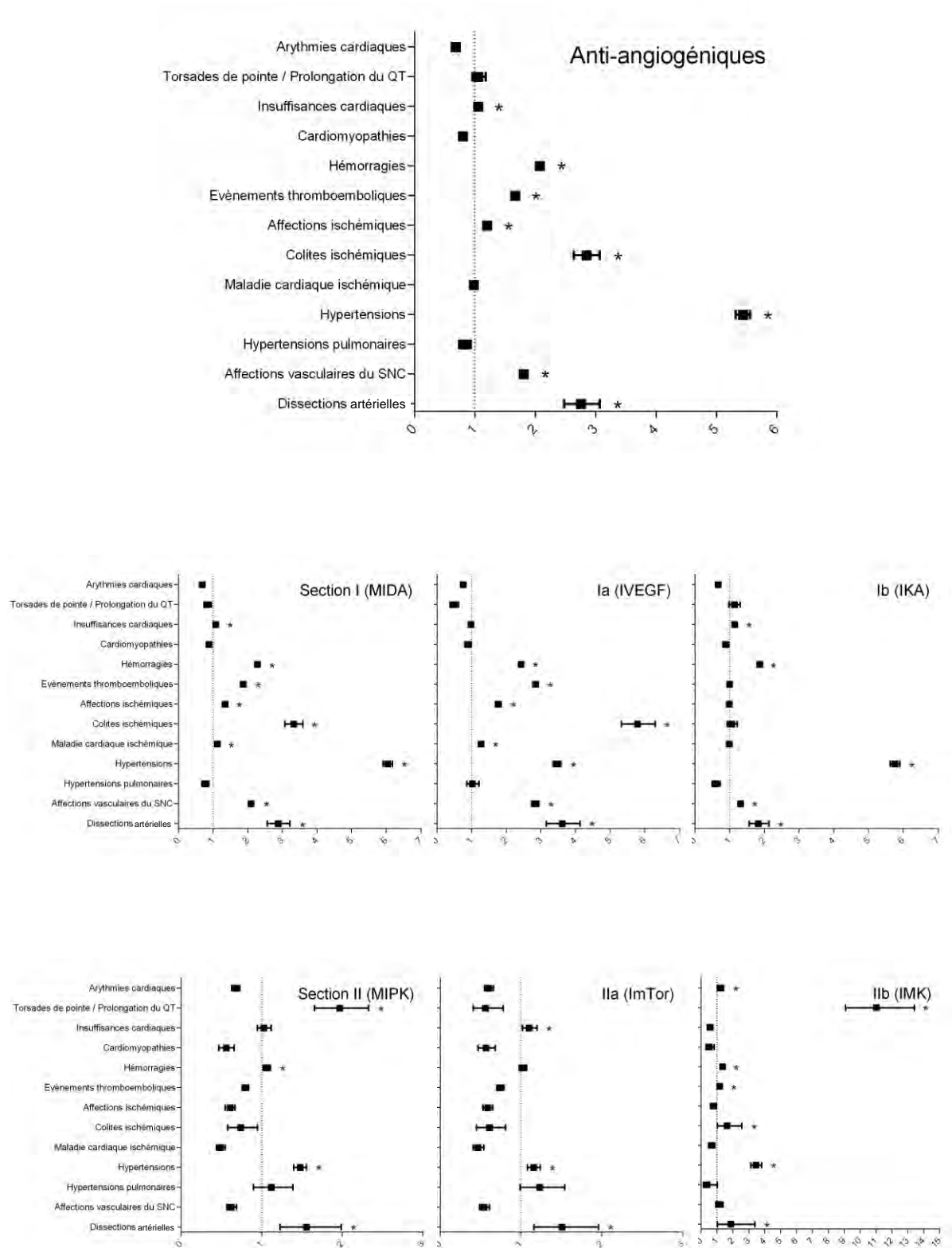
Annexe 4 : Caractéristiques des ICSRs selon les médicaments les plus fréquemment suspectés

| Caractéristiques, n (%) | Bevacizumab (n=19138) | Sunitinib (n=8431) | Sorafenib (n=5662) |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Age | | | |
| < 18 ans | 114 (0,60) | 18 (0,21) | 32 (0,57) |
| 18 à 44 ans | 1 113 (5,82) | 269 (3,19) | 243 (4,29) |
| 45 à 64 ans | 6 051 (31,62) | 2378 (28,21) | 2 073 (36,61) |
| 65 à 74 ans | 4 016 (20,98) | 226 (2,64) | 1 467 (25,91) |
| ≥ 75 ans | 1 942 (10,15) | 1128 (13,38) | 859 (15,17) |
| Manquant | 5 902 (30,84) | 2 412 (28,61) | 988 (17,45) |
| Sexe | | | |
| Homme | 7 484 (39,11) | 4 973 (58,98) | 3 983 (70,35) |
| Femme | 9 879 (51,62) | 2 940 (34,87) | 1 379 (24,36) |
| Manquant | 1 775 (9,27) | 518 (6,14) | 300 (5,29) |
| Gravité | | | |
| Grave | 15 925 (83,21) | 6 542 (77,59) | 4 574 (80,78) |
| Non grave | 2 695 (14,08) | 1 586 (18,81) | 910 (16,07) |
| Manquant | 518 (2,71) | 303 (3,59) | 178 (3,14) |
| Critères de gravité | | | |
| | (n=15925) | (n=6542) | (n=4574) |
| Décès | 2 893 (18,17) | 1 021 (15,61) | 798 (17,45) |
| Mise en jeu du pronostic vital | 1 334 (8,39) | 360 (5,50) | 198 (4,33) |
| Prolongation ou hospitalisation | 5 606 (35,20) | 2 496 (38,15) | 1 795 (39,24) |
| Incapacités et séquelles | 182 (1,14) | 35 (0,54) | 40 (0,87) |
| Anomalies congénitales | 3 (0,02) | 1 (0,02) | 2 (0,04) |
| Autre situation médicale | 5 697 (35,77) | 2 565 (39,21) | 1 397 (30,54) |
| Manquant | 210 (1,32) | 64 (0,98) | 344 (7,52) |

Annexe 5 : Description des principaux effets indésirables selon le niveau SOC de la classification MedDRA

| Caractéristiques, n (%) | Total, n=53 925 |
|---|------------------------|
| Affections vasculaires | 20 416 (37,86) |
| Affections gastro-intestinales | 19 141 (35,50) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 16 384 (30,38) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 14 221 (26,37) |
| Affections du système nerveux | 13 888 (25,75) |
| Investigations | 13 359 (24,77) |
| Affections cardiaques | 9 713 (18,01) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 8 417 (15,61) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 6 642 (12,32) |
| Infections et infestations | 6 466 (11,99) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | 5 677 (10,53) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 5 335 (9,89) |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | 5 307 (9,84) |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 5 198 (9,64) |
| Affections oculaires | 3 604 (6,68) |
| Affections psychiatriques | 3 133 (5,81) |
| Affections hépatobiliaires | 1 859 (3,45) |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 886 (1,64) |
| Affections endocriniennes | 816 (1,51) |
| Actes médicaux et chirurgicaux | 801 (1,49) |
| Affections du système immunitaire | 551 (1,02) |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 533 (0,99) |
| Affections du rein et des voies urinaires | 513 (0,95) |
| Problèmes de produit | 211 (0,39) |
| Caractéristiques socio-environnementales | 196 (0,36) |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | 78 (0,14) |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | 42 (0,08) |

Annexe 6 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques – effets indésirables cardiovasculaires
 * Disproportionnalité significative (borne inférieure de l'intervalle de confiance > 1)



Annexe 7 : Description des ICSRs dont le type de gravité est le décès

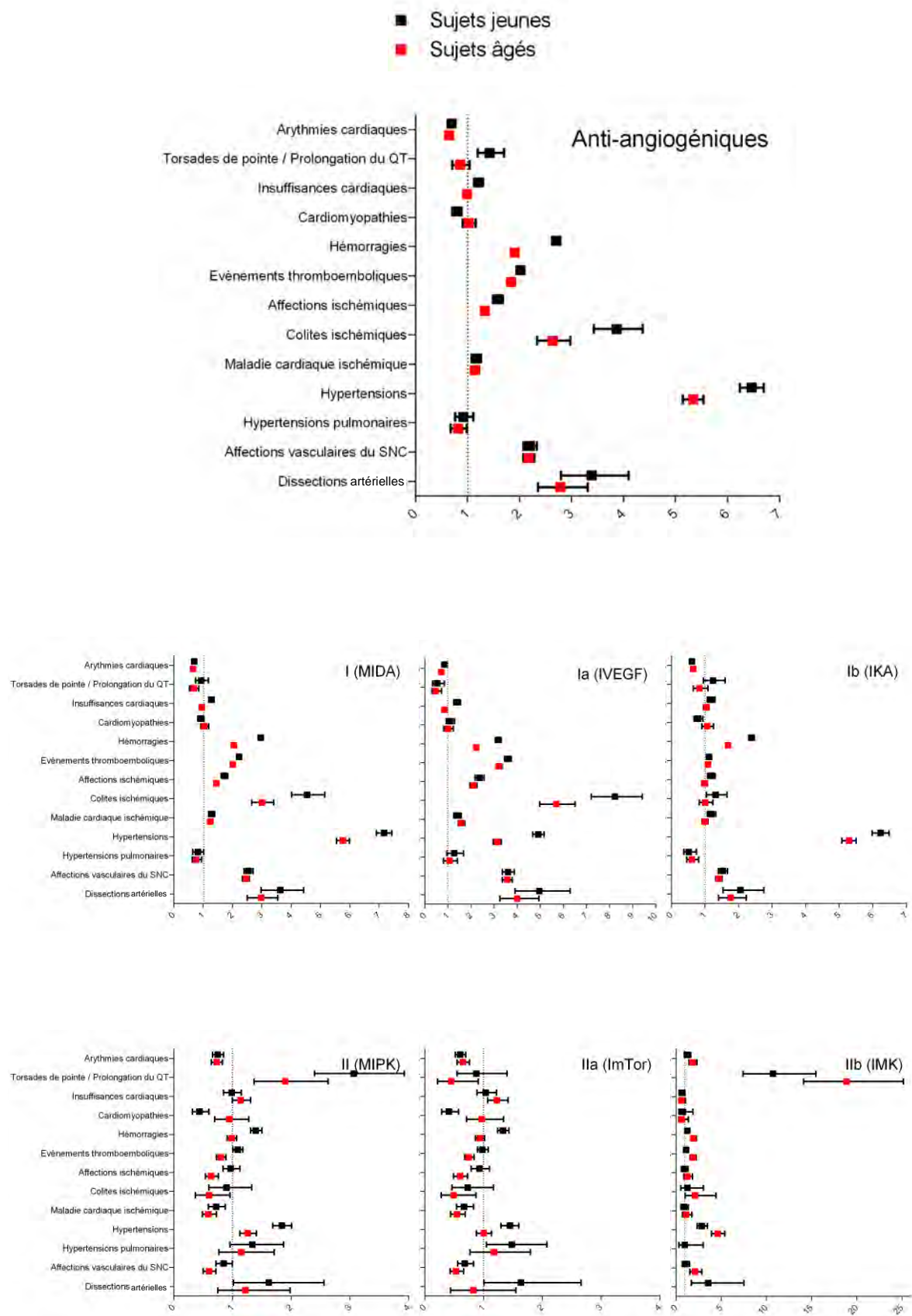
| Caractéristiques, n (%) | Total, n=7115 | Suite | |
|------------------------------------|----------------------|---|---------------|
| Age | | Troubles cardiaques | |
| < 18 ans | 30 (0,42) | Arythmie cardiaques | 962 (13,52) |
| 18 à 44 ans | 325 (4,57) | Torsade de pointe / prolongation du QT | 46 (0,65) |
| 45 à 64 ans | 2 036 (28,62) | Insuffisances cardiaques | 727 (10,22) |
| 65 à 74 ans | 1 594 (22,40) | Cardiomyopathies | 119 (1,67) |
| ≥ 75 ans | 1 022 (14,36) | Troubles vasculaires | |
| Manquant | 2 108 (29,63) | Hémorragies | 3 499 (49,18) |
| Sexe | | Evènements thromboemboliques | 2 484 (34,91) |
| Homme | 3 921 (55,11) | Affections ischémiques | 897 (12,61) |
| Femme | 2 688 (37,78) | Colites ischémiques | 258 (3,63) |
| Manquant | 506 (7,11) | Maladie cardiaque ischémique | 630 (8,85) |
| Section I (MIDA) | | Hypertensions | 919 (1,34) |
| Ia (VEGF) | 6 263 (88,03) | Hypertensions pulmonaires | 95 (1,34) |
| Ib (IKA) | 3 254 (45,73) | Affections vasculaires du SNC | 1 111 (15,61) |
| Section II (MIPK) | | Dissections artérielles | 120 (1,69) |
| Ila (ImTOR) | 953 (13,39) | | |
| Ilb (IMK) | 784 (11,02) | | |
| Antiangiogénique suspecté | | | |
| Bevacizumab | 2 893 (40,66) | | |
| Sunitinib | 1 021 (14,35) | | |
| Sorafenib | 798 (11,22) | | |
| Everolimus | 666 (9,36) | | |
| Pazopanib | 369 (5,19) | | |
| Aflibercept | 210 (2,95) | | |
| Regorafenib | 294 (4,13) | | |
| Axitinib | 168 (2,36) | | |
| Nintedanib | 305 (4,29) | | |
| Lenvatinib | 111 (1,56) | | |
| Cabozantinib | 135 (1,90) | | |
| Ramucirumab | 153 (2,15) | | |
| Temsirolimus | 119 (1,67) | | |
| Vandetanib | 34 (0,48) | | |
| Indications (HLGT) | | | |
| Rein et voies urinaires* | 1 034 (18,24) | | |
| Gastro-intestinales* | 1 201 (16,80) | | |
| Respiratoires et médiastinales* | 660 (9,23) | | |
| Hépatobiliaires* | 464 (6,49) | | |
| Sein* | 455 (6,37) | | |
| Manquant | 1 052 (14,72) | | |

* Tumeurs malignes et non précisées

Remarques :

- Seules les indications dont les valeurs sont > 5 % sont montrées
- les ICSRs pouvant suspecter plusieurs anti-angiogéniques, plusieurs indications pour un seul ICSR sont donc possibles.

Annexe 8 : PRR pour les couples médicaments anti-angiogéniques – effets indésirables cardiovasculaires selon l'âge



AUTEUR : Joris GUYON

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Pernelle NOIZE

LIEUX ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse et Bordeaux, le 18 juin 2019

Titre en français : Sécurité cardiovasculaire des médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse

L'angiogenèse joue un rôle clé dans la croissance tumorale. Cibler la voie du VEGF, principal facteur pro-angiogénique, apparaît comme une stratégie thérapeutique de choix pour lutter contre le cancer. Plusieurs classes médicamenteuses ont été développées pour cibler préférentiellement les vaisseaux sanguins tumoraux mais de nombreux effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés dès les essais cliniques.

L'objectif de cette étude était de dresser un état des lieux post-commercialisation de la sécurité cardiovasculaire de ces médicaments.

53925 cas d'effets indésirables reliés aux médicaments anti-angiogéniques ont été extraits de la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase®) et étudiés par une analyse descriptive et de disproportionnalité. Environ 80 % des cas étaient considérés comme graves avec plus de 16 % de décès. Les effets indésirables principaux comportaient hémorragies, hypertensions et événements thrombo-emboliques. Une association a été retrouvée entre les dissections artérielles et l'ensemble des classes de médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse.

Il s'agit de la première étude faisant le bilan global des effets indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation des médicaments inhibiteurs de l'angiogenèse au niveau international. Elle retrouve des signaux connus et ouvre de nouvelles perspectives sur de futures hypothèses de recherche.

Titre en anglais : Cardiovascular safety of antiangiogenic drugs

Angiogenesis plays an essential role in tumour growth. Targeting VEGF pathway (*i.e.* the main angiogenic factor) appears as a promising strategy for cancer treatment. Drugs have been developed to target tumour vessels in preference but several cardiovascular adverse events were reported in clinical trials.

The study aimed to establish an overview of the cardiovascular safety of these drugs in real-life setting.

53925 Individual Case Safety Reports (ICSRs) were extracted from the worldwide pharmacovigilance database VigiBase® and were studied by descriptive and disproportionality analyses. About 80% of ICSRs were serious and 16% were fatal. Hemorrhages, hypertension and thromboembolic events were mostly reported. Arterial dissection, a rare adverse effect, was significantly associated with all antiangiogenic drug classes.

This study is the first to give an overall insight of cardiovascular adverse events of antiangiogenic drugs in current medical practice. Some of them were expected but others bring new hypotheses that should be explored in pharmaco-epidemiological studies.

Mots-Clés : Anti-angiogéniques – Cancer – Cardiovasculaire – Dissection artérielle - Effets indésirables – Pharmacovigilance – Vigibase

Discipline administrative : Pharmacologie
