



Bernard Levy

Service des explorations fonctionnelles, Centre de recherches cardiovasculaires Inserm 689, AP-HP Lariboisière, Paris
<bernard.levy@inserm.fr>

Anti-angiogenèse et HTA

Interview réalisée par Gérard Tobelem

L'HTA est-elle un effet classe des anti-angiogéniques et quelle est son incidence ?

L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet secondaire le plus fréquent observé au cours des traitements anti-VEGF, quels que soient leur type et leur mécanisme d'action. Elle peut survenir n'importe quand au cours du traitement ; le plus souvent, elle apparaît quelques semaines après la première prise médicamenteuse et, en l'absence de traitement, s'aggrave avec le nombre de cures. Les essais cliniques avec le bevacizumab, le premier introduit sur le marché et celui pour lesquels nous avons le plus de recul, font état d'une incidence de l'HTA pouvant aller jusqu'à 32 % ; 1 % des patients ont présenté une crise hypertensive grave nécessitant l'arrêt du traitement anti-VEGF (grade 4 du NCI). L'incidence de l'HTA chez les patients traités par sunitinib est comparable à celle rapportée avec le bevacizumab : 28 % au total dont 6 % au grade 3 dans les essais de phase II chez des patients atteints de carcinome rénal métastasé. Chez les patients recevant du sorafénib, l'incidence totale de l'HTA est de 17 % dont 3 % de grade 3 ou 4. Il est intéres-

sant de noter que, dans un travail récent, Azizi *et al.* ont rapporté des mesures de la pression artérielle chez 14 patients traités par sunitinib pour carcinome rénal métastasé. La pression artérielle était mesurée à domicile par le patient lui-même, et télétransmise chaque semaine au centre médical. Il apparaissait alors une élévation rapide et significative de la pression artérielle chez tous les patients ; cet effet n'était, le plus souvent, pas détecté par la mesure habituelle au cabinet du médecin [1].

A-t-on une parfaite connaissance du mécanisme ?

Il est généralement admis [1] que les effets hypertenseurs des stratégies anti-VEGF sont liés à l'inhibition de la production de monoxyde d'azote (NO) par les vaisseaux et en particulier par les artérioles de résistance. Il y a, en effet, une stimulation directe de la synthèse de NO par le VEGF liée à une surexpression des NO synthétases. L'inhibition de la production et/ou des effets de VEGF diminue la synthèse de NO et entraîne une vasoconstriction systémique, responsable elle-même d'une hypertension arté-

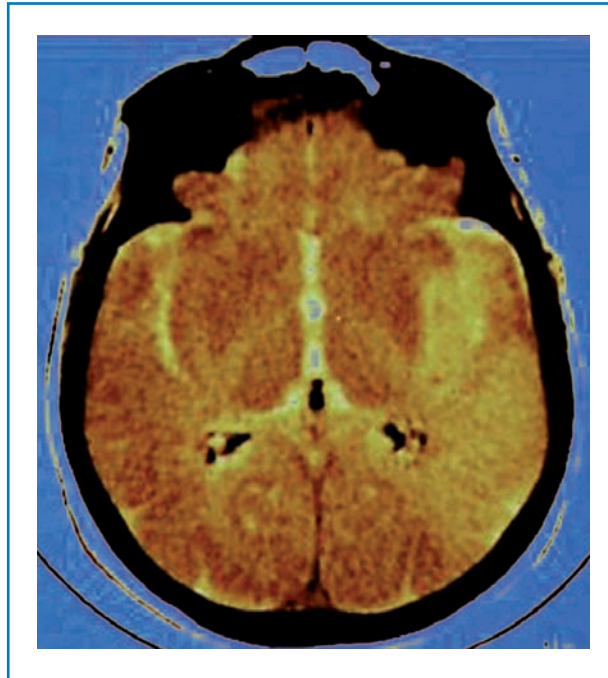
rielle. Au cours d'un travail récent, nous avons avancé l'hypothèse selon laquelle le traitement anti-VEGF par bevacizumab induirait également des effets structuraux sur la microcirculation non-tumorale. Nous avons mesuré la densité spatiale des capillaires au niveau cutané avant et après traitement (6 mois) par bevacizumab. Nous avons montré que l'hypertension artérielle et l'augmentation des résistances périphériques seraient non seulement liées à une vasoconstriction dépendant du NO, mais aussi à une diminution du nombre et de la densité des microvaisseaux tissulaires, siège principal des résistances périphériques [1].

Plusieurs travaux expérimentaux ont rapporté des effets physiologiques du VEGF sur la fonction et la survie du vaisseau stabilisé (adulte), sur la régulation de la pression artérielle et sur les fonctions hépatiques, rénales et neurologiques [2]. En l'absence de concentrations physiologiques de VEGF, les mécanismes de disparition des vaisseaux adultes normaux ou de modifications importantes des fonctions vasculaires ne sont pas très différents, en réalité, entre le vaisseau tumoral et le vaisseau non tumoral. Il a été démontré qu'un traite-

ment par anticorps anti-VEGF murin (analogue du bevacizumab) entraîne une régression du réseau de capillaires après seulement un jour de traitement. Dès le 2^e jour de traitement anti-VEGF, on observe l'apoptose et la disparition de cellules endothéliales. Récemment, Eremina *et al.* ont démontré un mécanisme semblable dans les capillaires glomérulaires de patients recevant du bevacizumab [1] : la réduction de la concentration tissulaire rénale de VEGF entraîne, en quelques jours, une microangiopathie thrombotique des capillaires glomérulaires.

Comment manager cette complication ?

Le point essentiel est de contrôler régulièrement et soigneusement le niveau de pression artérielle des patients. La survenue d'une HTA ne doit pas, sauf exception rare, faire envisager l'arrêt du traitement anti-angiogénique. Un traitement anti-hypertenseur correctement mené réussit, dans la quasi-totalité des cas, à contrôler le niveau de pression artérielle. Il n'y a pas (encore) de recommandations pour le choix de la classe thérapeutique d'anti-hypertenseur. L'HTA répond en général bien aux traitements classiques : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA2), et inhibiteurs calciques (ICa) ; il est fréquent de devoir associer 2, voire plus, classes thérapeutiques pour obtenir un contrôle tensionnel satisfaisant. Des résultats expé-



facteurs de risque. Il faut, à mon avis, se garder d'interrompre à la légère un traitement anti-angiogénique efficace à court terme sur une tumeur pour éviter des complications éventuelles à long terme et relativement faciles à éviter.

mentaux montrent cependant que les IEC et, peut-être, les ARA2 entraînent une surexpression du VEGF et de ses récepteurs dans les tissus ischémiques. Ces deux classes d'anti-hypertenseurs sont réputées les plus efficaces pour contrôler l'HTA induite par les anti-angiogéniques. Il serait peut-être prudent, en attendant de plus amples informations, de commencer les traitements par un diurétique et/ou un inhibiteur calcique, qui peuvent être prescrits en association. Les ARA2 et les IEC pourraient intervenir en deuxième ligne.

Que peut-on craindre au long cours ?

Les complications classiques de l'HTA : AVC, infarctus du myocarde, néphropathies hypertensives, artériopathies des membres inférieurs. Il faut garder en mémoire que le « long cours » n'a pas la même signification en oncologie et en pathologie cardiovasculaire. Nous calculons les risques à 5 et 10 ans et ceux-ci dépassent rarement 10 % dans les populations accumulant plusieurs

L'HTA peut-elle servir de marqueur de sensibilité au traitement voire d'efficacité ?

La corrélation éventuelle des effets des traitements anti-angiogéniques sur les vaisseaux normaux pourrait être une piste intéressante dans la quête de critères intermédiaires de réponse anti-tumorale. Des analyses *a posteriori* d'essais cliniques suggèrent en effet un lien entre l'élévation tensionnelle sous traitement par sunitinib, et la réduction du volume tumoral de carcinomes rénaux [1]. Il serait intéressant de tester cette hypothèse, *a priori*, dans une population de patients suffisamment large. Si l'hypothèse d'une relation directe entre la réponse au traitement anti-tumoral et l'augmentation de la pression artérielle se vérifiait, on disposerait alors d'un marqueur prédictif simple et non invasif de l'efficacité à moyen et long terme des traitements anti-angiogènes sur le processus tumoral.

Référence

1. Rixe O, *et al.* *Ann Oncol* 2008 ; 18 : 1117.