

# Protéinurie et médicaments anti-angiogènes : la quête d'un biomarqueur

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Paris

[<bernard.levy@inserm.fr>](mailto:bernard.levy@inserm.fr)

La toxicité des différents agents anti-angiogènes (AA) est très différente de celle des agents cytotoxiques utilisés dans les chimiothérapies ; cette toxicité est en effet très étroitement en rapport avec l'impact des AA sur les vaisseaux irriguant la tumeur mais également sur l'ensemble des vaisseaux non-tumoraux du réseau vasculaire.

L'hypertension artérielle, la protéinurie, des difficultés de cicatrisation, de rares épisodes réversibles de leuco-encéphalopathie postérieure, une augmentation du risque thromboembolique et l'apparition de fistules sont les principaux effets secondaires des AA en rapport avec leurs effets sur les vaisseaux non-tumoraux.

D'autres effets secondaires spécifiques des AA ont une physiopathologie plus mystérieuse : érythème palmo-plantaire, décoloration cutanée, augmentation des concentrations plasmatiques des lipases, du glucose et des triglycérides.

De nombreuses études ont étudié la valeur de biomarqueurs plasmatiques [1-3] et de paramètres mesurés par des techniques d'imagerie [4, 5] pour essayer de définir et de valider des paramètres prédictifs de la réponse des patients aux AA. Ces études ont des résultats et des conclusions discordants et ne permettent pas aujourd'hui de proposer un ou plusieurs biomarqueurs prédictifs ou pronostiques incontestables.

La survenue d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie, en réponse à un traitement par AA, a été souvent proposée comme marqueur d'activité ; l'hypertension artérielle associée aux AA a déjà fait l'objet de plusieurs revues dans *VEGF Actu* et sera certainement encore évoquée dans un prochain numéro. Dans cet article, nous allons nous focaliser sur l'apparition d'une protéinurie en réponse au bevacizumab et aux inhibiteurs des récepteurs à tyrosine kinase.

L'excrétion de protéines dans les urines est quasiment nulle chez le sujet indemne de toute atteinte rénale. La survenue d'une

protéinurie est un effet secondaire fréquent des AA ; on utilise le plus souvent deux méthodes de mesure en pratique clinique : les bandelettes colorimétriques et la mesure du rapport protéinurie/créatinurie dans les urines des 24 heures. Les bandelettes colorimétriques sont peu onéreuses, très simples à utiliser et de lecture immédiate ; on les utilise en première intention. Les résultats obtenus ne sont pas quantitatifs à proprement parler mais s'expriment en « + » depuis négatif à « +++++ » (> 1 000 mg/dL). Lorsque le résultat donné par la bandelette est positif, on complète l'information par une mesure plus précise du rapport protéinurie/créatinurie dans les urines des 24 heures. Comme pour l'hypertension artérielle et plus généralement pour tous les effets secondaires des médicaments utilisés en cancérologie, il existe des « grades » de protéinurie définis par le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) publié par le *National Cancer Institute*. Il persiste néanmoins de nombreuses questions non résolues quant à l'appréciation de la protéinurie dans le suivi des patients recevant un AA. Le moment de la mesure, dans la journée et dans le cycle de traitement, la nature du flacon de recueil des urines (verre ou plastique) et les conditions de conservation des urines (temps écoulé avant dosage, conservation à 4 °C ou à température ambiante) sont les principales causes d'erreurs sur les valeurs de protéinurie mesurées et participent donc à la difficulté de l'interprétation des résultats.

L'un des mécanismes les plus probables expliquant les effets des AA sur la fonction rénale est celui lié à l'activité du VEGF sur les podocytes. Dans des modèles expérimentaux, l'inhibition de l'activité du VEGF modifie la morphologie et la fonction « filtre » des podocytes et provoque une protéinurie [6]. Il est possible que d'autres mécanismes interviennent dans le contexte d'un traitement par AA, en particulier les effets rénaux d'une hypertension artérielle concomitante, d'une

réduction locale de la libération du monoxyde d'azote (NO) par les cellules vasculaires des vaisseaux rénaux, ou une microangiopathie thrombotique [7].

Une méta-analyse [8] a permis de faire une synthèse de l'incidence et du risque relatif d'une protéinurie chez les patients recevant des AA. On peut tirer de cette méta-analyse quelques conclusions simples et concordantes :

- l'incidence de la protéinurie, quel que soit son grade, est d'environ 23 % ;
- on retrouve une relation entre la protéinurie et les doses de bevacizumab administrées (2,5 et 5 mg/kg/semaine). Il y a également plus de syndromes néphrotiques dans les groupes de patients traités par la dose la plus élevée ;
- on observe une plus grande incidence de protéinurie chez les patients atteints de cancer du rein, probablement parce que les effets du bevacizumab sur la fuite urinaire de protéines s'ajoutent à la dysfonction rénale liée au cancer et à une éventuelle néphrectomie. Bien entendu, la néphrectomie augmente l'incidence et la gravité de la protéinurie chez les patients atteints de cancer du rein.

En revanche, dans une analyse de 116 essais contrôlés randomisés par Wu *et al.* [9], il n'a pas été possible d'établir une relation claire entre l'importance quantitative ou l'incidence de la protéinurie et la réponse des patients aux AA, en termes de survie sans progression, de survie globale ou de risque relatif. Les études qui ont suggéré de telles relations portent toutes sur de petits effectifs, et/ou sont rétrospectives et non prospectives, voire même sont anecdotiques, « à propos d'un cas ».

Il faut néanmoins signaler deux exceptions, malheureusement contradictoires : une étude rétrospective portant sur des patients atteints de cancer du rein (n = 90) traités soit par bevacizumab soit par un inhibiteur des récepteurs à tyrosines kinases, seuls ou associés à une chimiothé-

