

# Traitements anti-angiogéniques et hypertension artérielle : quelques principes simples et recommandations pratiques

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, PARCC Inserm U970, Inserm U965, Hôpital Lariboisière, Paris

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

Les principaux médicaments anti-angiogéniques (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) sont de plus en plus utilisés dans le traitement de certains cancers (essentiellement du côlon, du sein, du poumon, du foie et du rein). Leurs effets secondaires sont encore mal connus des médecins non spécialistes. L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par des médicaments anti-angiogéniques. Son incidence n'est pas connue avec exactitude car la pression artérielle rapportée dans les essais cliniques a été mesurée dans des conditions le plus souvent imparfaites. De plus, l'incidence de l'HTA a été estimée selon les critères de la classification NCI-CTCAE, propre à la communauté oncologique, et non selon ceux qui définissent l'HTA dans les recommandations des sociétés savantes et instances de santé publique nationales et internationales ( $\geq 140$  et/ou  $90$  mmHg ou utilisation d'un traitement antihypertenseur quel que soit le chiffre de pression artérielle).

Les caractéristiques de l'HTA induite par les anti-angiogéniques sont relativement constantes :

- l'élévation de la pression artérielle sous traitement survient dès les premières semaines de traitement chez tous les patients, qu'ils soient initialement hypertendus ou normotendus ;
- cette élévation de pression artérielle atteint fréquemment le stade d'HTA caractérisée chez les patients à l'origine normotendus et rend plus difficile le contrôle tensionnel des patients déjà connus comme hypertendus ;
- l'HTA est en général dose-dépendante.

**Tableau 1. Principaux médicaments anti-angiogéniques : incidence de l'HTA.**

L'HTA est habituellement définie par une élévation de la pression artérielle diastolique supérieure à 20mmHg ou une pression artérielle supérieure à 150/100 mmHg mesurée de manière conventionnelle (classification NCI-CTC, v2.0). D'après [1].

Médicament anti-angiogénique	Incidence de l'HTA (%)
Bevacizumab	Faible dose : 2-32 % Forte dose : 21-30 %
Sunitinib	20-26 %
Sorafenib	16-33 %
Pazopanib (GW786034)	40 %
Axitinib (AG013736)	58 %
Cediranib	30 %

Le *tableau 1* résume les données concernant l'incidence de l'HTA associée aux principaux médicaments anti-angiogéniques [1]. Les données concernant le bevacizumab sont les plus nombreuses et les mieux documentées. À partir d'une méta-analyse d'essais cliniques portant sur plus de 7 200 patients dont la moitié ont reçu le bevacizumab, le risque relatif d'HTA sous une faible dose (2,5 mg/kg/semaine) était de 4,78 (IC 95% : 3,59-6,36,  $p < 0,001$ ) et de 5,39 (3,68-7,90,  $p < 0,001$ ) pour une dose de 5 mg/kg/semaine [2].

Les mesures conventionnelles de pression artérielle au cabinet médical ne permettent pas toujours de faire le diagnostic de l'HTA, en particulier dans un contexte anxigène lié au diagnostic et au traitement en milieu oncologique. Ceci justifie l'utilisation de l'auto-mesure de la pression artérielle chez les patients traités ou devant être traités par des médi-

caments anti-angiogéniques [3].

L'HTA associée aux médicaments anti-angiogéniques est généralement contrôlable par les traitements antihypertenseurs habituels et compromet rarement la poursuite du traitement anti-angiogénique. Toutefois, ses conséquences à long terme n'ont pas été évaluées. Plus rarement, l'HTA peut avoir des conséquences graves à court terme : HTA maligne, HTA sévère réfractaire et syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible (associée à une HTA sévère ou non) ont ainsi été rapportés [4]. Par ailleurs, un allongement de l'espace QT [5] et une insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche ont été observés sous traitement prolongé par sunitinib dans environ 10 % des cas (dont grade 3-4 : 2-4 %). Cette toxicité cardiaque est favorisée par des antécédents coronariens et l'HTA. Une évaluation échogra-

phique de la fonction cardiaque est recommandée tous les deux cycles avec le sunitinib chez les patients avec comorbidités cardiovasculaires [6].

Les mécanismes physiopathologiques de l'HTA associée aux médicaments anti-angiogéniques ne sont pas complètement élucidés et passent par la neutralisation des effets physiologiques majeurs du VEGF au niveau de la cellule endothéliale, et donc de la paroi vasculaire. En effet, la perfusion de VEGF exogène s'accompagne d'une hypotension liée à l'activation de la NO-synthase endothéliale et à la production de monoxyde d'azote (NO) [7]. On considère que l'HTA consécutive à un traitement anti-angiogénique serait due à une inhibition de la NO-synthase endothéliale entraînant une réduction de la libération de NO par les cellules endothéliales en réponse à différents stimuli, et donc une diminution de la vasodilatation endothélium-dépendante, une raréfaction artériolaire et capillaire et une altération structurale des micro-vaisseaux [8].

## Conduite à tenir avant administration d'un traitement anti-angiogénique

Des recommandations françaises pour la pratique émanant des principales sociétés savantes ont été émises récemment [1] :

- hors (exceptionnelle) urgence hypertensive, il n'y a pas lieu de retarder l'administration d'une première dose d'un traitement anti-angiogénique en raison de l'existence d'une HTA diagnostiquée en ambulatoire ou de chiffres de PA élevés enregistrés en hôpital de jour ;
- un patient qui va recevoir une première administration d'un traitement anti-angiogénique doit en bénéficier dans l'immense majorité des cas, quelle que soit sa pression artérielle le jour où il est admis pour recevoir ce traitement ;
- il n'y a pas lieu d'administrer un traitement antihypertenseur oral ou par voie veineuse avant administration d'un traitement anti-angiogénique, même si les chiffres de pression artérielle mesurés à cette occasion sont élevés ;
- la survenue d'une urgence hypertensive est exceptionnelle : encéphalopathie hypertensive, leucoencéphalopathie postérieure, HTA avec poussée d'insuffisance cardiaque, HTA avec infar-

ctus du myocarde, HTA avec angor instable, HTA et dissection de l'aorte, HTA et accident vasculaire cérébral. Une urgence de ce type, si elle survient, doit être prise en charge par une équipe spécialisée de cardiologie et/ou de neurologie vasculaire.

## Mesure de la pression artérielle avant et en cours de traitement anti-angiogénique

La mesure initiale de la pression artérielle doit être réalisée en dehors du premier jour d'administration du traitement anti-angiogénique afin d'éviter le risque de surestimation du niveau tensionnel (HTA de consultation ou effet blouse blanche). La mesure de la PA doit, au mieux, être réalisée dans le mois qui précède l'administration du traitement anti-angiogénique avec un appareil de mesure validé, ou par le médecin traitant qui communiquera les chiffres tensionnels, ou mieux encore, par auto-mesure tensionnelle, selon la « règle des 3 » édictée par la HAS [9] (trois mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant trois jours, en période d'activité habituelle). Il est recommandé d'utiliser un appareil de mesure humérale, à choisir parmi la liste des appareils validés (disponible sur le site de l'Afssaps) [10]. Une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) peut aussi être effectuée et permettre de définir le niveau tensionnel des patients avant l'administration du traitement anti-angiogénique.

Ces résultats permettront de connaître le niveau de pression artérielle du patient avant le démarrage du traitement anti-angiogénique : ils constituent la base de la prise en charge thérapeutique des effets secondaires de ces traitements. Les chiffres tensionnels mesurés en hospitalisation lors de l'administration de l'anti-angiogénique sont plus difficilement interprétables si on ne dispose pas des valeurs initiales de pression artérielle.

Si ces chiffres sont élevés ( $\geq 140$  mmHg pour la pression artérielle systolique et/ou  $\geq 90$  mmHg pour la pression artérielle diastolique en mesure conventionnelle au cabinet médical,  $\geq 130-135$  mmHg et/ou  $\geq 80-85$  mmHg, respectivement, en auto-mesure ou en mesure ambulatoire), un traitement antihypertenseur doit être prescrit confor-

mément aux recommandations de la HAS, de préférence avant le démarrage du traitement anti-angiogénique et sans pour autant le retarder [9].

La mesure de la pression artérielle au cours du traitement anti-angiogénique par le médecin généraliste ou mieux par auto-mesure doit être effectuée une semaine, deux semaines, un mois puis au moins tous les mois après le début du traitement anti-angiogénique.

## Objectifs du traitement antihypertenseur et prise en charge

Le but du traitement antihypertenseur est d'éviter le développement d'une complication grave de l'HTA et de réduire le risque d'insuffisance ventriculaire gauche, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde.

La prise en charge dépend du niveau tensionnel et de son retentissement sur les organes cibles.

### Si la PA est normale

Continuer la surveillance au même rythme, aucun traitement antihypertenseur n'est institué ; le traitement anti-angiogénique sera poursuivi selon les mêmes modalités.

### S'il existe une HTA asymptomatique

Un traitement antihypertenseur est institué selon les recommandations de la HAS en fonction du niveau tensionnel et de l'atteinte des organes cibles. Les cinq grandes classes de médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II [ARA2], inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques et bêtabloquants) sont utilisables. Néanmoins, la prescription des antihypertenseurs devra tenir compte des éléments suivants :

- diurétiques thiazidiques ou de l'anse : surveillance de l'ionogramme sanguin, notamment chez les patients ayant des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) ou recevant des médicaments (cisplatine...) pouvant modifier l'ionogramme et/ou la fonction rénale (créatininémie, natrémie, kaliémie et magnésémie) ; surveillance de la calcémie qui peut s'élever sous l'effet des diurétiques thiazidiques, en particulier chez les

patients ayant des métastases osseuses ;  
– bêtabloquants : surveillance de l'électrocardiogramme (allongement du PR ou du QT rapporté sous sunitinib) ;

– inhibiteurs calciques : les inhibiteurs du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem) sont contre-indiqués chez les patients traités par sunitinib ou sorafenib, qui sont métabolisés par ce cytochrome. D'autres inhibiteurs calciques comme l'amlodipine et la nifédipine sont aussi des substrats du CYP3A4 et doivent être utilisés avec prudence. Toutes les classes d'inhibiteurs calciques peuvent être utilisées chez les patients traités par bevacizumab ;

– en présence d'une protéinurie supérieure à 1 g/24 h, l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2 est préférable en première intention [9, 11].

La pression artérielle sera surveillée de manière mensuelle dès lors qu'elle sera stabilisée, plus fréquemment sinon. On peut débiter le traitement antihypertenseur par une monothérapie si la pression artérielle est peu élevée ou par une bithérapie d'emblée si elle est franchement élevée (diastolique > 160 mmHg et/ou systolique > 110 mmHg) ou d'évolution rapide. Une polythérapie antihypertensive peut s'avérer nécessaire ; elle comportera habituellement un diurétique thiazidique (en l'absence d'insuffisance rénale) ou un diurétique de l'anse (si la clairance glomérulaire est inférieure à 60 mL/min). Le recours à un avis spécialisé est souhaitable si l'HTA reste résistante à une trithérapie antihypertensive comportant un diurétique.

### Si l'HTA est symptomatique

En cas de céphalées isolées, le contrôle tensionnel doit être intensifié. Si une complication de l'HTA est suspectée, le traitement anti-angiogénique doit être interrompu et le patient pris en charge dans une unité spécialisée (cf. *infra* : contre-indications à la poursuite du traitement anti-angiogénique).

### Recherche d'une toxicité cardiaque

Un électrocardiogramme et une évaluation de la fraction d'éjection ventricu-

laire gauche par échocardiographie sont recommandés avant traitement chez tous les patients, puis au moins tous les deux cycles pour l'électrocardiogramme en cas de comorbidités cardiovasculaires.

Un avis cardiologique doit être demandé au moindre doute sur une complication cardiaque.

## Contre-indications à la poursuite du traitement anti-angiogénique

### Inefficacité et toxicité

Le traitement est interrompu chez un patient manifestement non-répondeur après une période suffisante d'évaluation, quelle que soit la tolérance clinique ou biologique.

### Toxicité intolérable malgré une efficacité possible

Ces situations sont rares et doivent conduire à l'arrêt du traitement anti-angiogénique. Il s'agit des complications suivantes :

- HTA maligne ;
- syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure ;
- micro-angiopathie thrombotique ;
- syndrome néphrotique, notamment si sévère et mal toléré cliniquement (hypotension sévère, patient confiné au lit : avis néphrologique déterminant) ;
- insuffisance rénale, notamment si rapidement progressive et sévère (avis néphrologique déterminant) ;
- poussée d'insuffisance cardiaque non contrôlée (avis cardiologique déterminant) ;
- accident vasculaire cérébral ; – infarctus du myocarde (avis cardiologique déterminant).

## Conclusions et perspectives

Aujourd'hui, la balance bénéfice/risque des traitements anti-angiogéniques est très largement favorable chez les patients atteints d'un cancer avancé pour lequel un médicament anti-angiogénique est indiqué. Après obtention d'une réponse ou, mieux encore, lors d'une rémission de la maladie, un traitement de mainte-

nance par un anti-angiogénique pourrait être indiqué pour éviter ou ralentir une évolution tumorale. Ces indications sont actuellement à l'étude. Les résultats obtenus en situation métastatique ont conduit à évaluer les médicaments anti-angiogéniques en situation adjuvante, au cours de laquelle la gestion des effets secondaires apparaît cruciale. Le problème d'une toxicité à long terme du traitement anti-angiogénique peut également se poser. La balance bénéfice/risque pourrait s'inverser du fait du risque de complications cardiovasculaires et rénales en l'absence d'une prise en charge structurée et adaptée, idéalement dans un réseau comprenant médecin généraliste, néphrologue, cardiologue et oncologue. Il semble important de mettre en place des travaux prospectifs expérimentaux et cliniques, notamment des registres, afin de mieux évaluer la tolérance des médicaments anti-angiogéniques, d'identifier des marqueurs précoces d'efficacité et de distinguer les classes d'antihypertenseurs devant être privilégiées dans l'HTA associée aux anticancéreux anti-angiogéniques. Par ailleurs et enfin, la valeur éventuelle de cette HTA pour la prédiction de l'efficacité du traitement anti-angiogénique devra également être confirmée (*voir article dans ce même numéro*).

## Références

1. Halimi JM, et al. *STV* 2009 ; 21 : 151-66.
2. Rampura V, et al. *Am J Hypertension* 2010 ; 23 : 460-8.
3. Azizi M, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 95-7.
4. Glusker P, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 980-1.
5. Strevel EL, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3362-71.
6. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-24.
7. Henry TD, et al. *Circulation* 2003 ; 107 : 1359-65.
8. Mourad JJ, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
9. [http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_272459](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272459).
10. [http://afssaps.sante.fr/htm/5/liste\\_tensio\\_1.htm](http://afssaps.sante.fr/htm/5/liste_tensio_1.htm).
11. Mancia G, et al. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1751-62.