

L'hypertension artérielle : biomarqueur d'efficacité des anti-angiogéniques ?

Bernard Lévy

Institut des vaisseaux et du sang, Hôpital Lariboisière, Paris, France

<bernard.levy@inserm.fr>

Les médicaments anti-angiogéniques (AA), en particulier le bevacizumab, premier à avoir été commercialisé en 2005, sont de plus en plus utilisés en oncologie dans un nombre et une variété de tumeurs de plus en plus étendus. Bien que généralement bien tolérés, leur toxicité peut être importante et, dans certains cas heureusement rares, mettre en jeu le pronostic vital. Il est important de bien contrôler la prescription et la posologie de ces médicaments, dont le coût financier n'est pas négligeable par ailleurs. La possibilité d'identifier les patients répondeurs à ces traitements AA reste donc un objectif important et encore non atteint : il n'y a pas, en effet, de biomarqueur validé, précoce et fiable de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique. L'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie sont les effets secondaires de l'inhibition de l'angiogenèse les plus fréquents et qui ont été parmi les premiers observés ; ils ont été largement explorés depuis le début de leur développement. HTA et protéinurie ont souvent été proposés comme des marqueurs de l'anti-angiogenèse. Cet article souhaite faire le point sur l'intérêt du suivi de l'hypertension artérielle comme indicateur de l'efficacité du traitement AA.

L'angiogenèse est la formation de néo-vaisseaux à partir d'un réseau préexistant. Chez l'adulte, l'angiogenèse se limite aux modifications vasculaires liées au cycle ovarien et à la cicatrisation et à la réparation tissulaire. Au cours du processus tumoral, une néo-vascularisation est indispensable à la survie de la tumeur dès que sa taille dépasse 12 mm [1]. Depuis les travaux fondateurs de Judah Folkman, de multiples stratégies pharmacologiques ont été développées pour inhiber, plus ou moins efficacement, l'angiogenèse tumorale en ciblant principalement les VEGF et leurs récepteurs (VEGFR) directement ou par des inhibiteurs de leur activité tyrosine kinase (TKIs). L'inhibition

d'autres voies de signalisation concourant à l'oncogenèse (angiopoïétine/TIE, HGF/MET, FGF/FGFR, PDGF/PDGFR et la voie mTOR) est également possible. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib, everolimus et temsirolimus sont aujourd'hui les médicaments anti-angiogéniques agréés par les autorités de santé pour le traitement des tumeurs solides. Leur toxicité est très différente de celle des agents cytotoxiques ; elle dépend très largement de l'impact des AA sur le réseau sanguin non tumoral. Hypertension, protéinurie, difficultés de cicatrisation, leuco-encéphalopathie postérieure réversible, risque hémorragique et événements thrombo-emboliques sont les effets secondaires les plus fréquents des AA et ils sont en rapport direct avec leurs effets vasculaires extra-tumoraux.

Mécanismes de l'HTA

Bien que l'hypertension artérielle ait été le premier des effets secondaires décrit dans toutes les études testant les AA, les mécanismes responsables ne sont pas parfaitement élucidés. Le couple VEGF-oxyde nitrique (NO) est très probablement impliqué ; l'inhibition du VEGF induit en effet une diminution de la synthèse et de la biodisponibilité du NO. De nombreux résultats expérimentaux vont dans ce sens ; ils sont confirmés par la diminution de l'excrétion urinaire des métabolites du NO mesurée chez des patients recevant des AA [2]. Une raréfaction capillaire associée à une dysfonction endothéliale, très comparables à celles observées chez le patient atteint d'hypertension essentielle, ont été également observées chez le patient traité par bevacizumab [3, 4].

Hypertension artérielle et inhibiteurs de l'angiogenèse

L'hypertension artérielle (HTA) induite par les AA serait, idéalement, un biomarqueur intéressant de l'activité

des AA car son appréciation est rapide, non-invasive et pratiquement sans coût induit. L'échelle la plus souvent utilisée pour évaluer la gravité de l'HTA est celle du CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) [5]. De nombreuses tentatives ont été faites pour relier, rétrospectivement, l'apparition et la sévérité de l'HTA et le pronostic des patients traités par AA (*tableau 1*). L'incidence de l'HTA est plus élevée chez les patients atteints de carcinome rénal [1, 6]. La plupart des études rapportent un bénéfice clinique des AA supérieur chez les patients qui développent une HTA pendant le traitement, avec une incidence différente selon les études. Ces différences sont le plus souvent liées à l'AA utilisé, à la dose administrée, ainsi qu'aux traitements associés. Dans les études contre placebo, l'incidence de l'HTA est toujours plus importante chez les patients recevant un AA, bevacizumab ou TKI (*tableau 2*). Dans toutes les études sauf une, on observe une relation entre apparition et/ou gravité de l'HTA et résultat clinique, en termes de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG). Cependant, dans les rares études contrôlées qui avaient un bras placebo, aucune relation entre bénéfice clinique et HTA induite par l'AA n'a pu être mise en évidence. Une étude avec cediranib vs placebo dans le cancer du poumon non à petites cellules a montré que, bien que l'apparition d'une HTA soit corrélée avec un meilleur résultat clinique, cette relation était la même dans le bras « traité » et dans le bras « placebo » [7]. Hurwitz a analysé 6 essais regroupant 5 900 patients traités par bevacizumab ou placebo. Il n'a pas détecté de relation significative entre l'amélioration clinique et l'apparition de l'HTA à l'exception de celle observée dans l'essai AVF2107 [8].

Tableau 1. Incidence de l'hypertension et médicament anti-angiogénique utilisé dans l'étude.

Auteurs	Année	Phase	N	Type de tumeur	Traitement	Résultat	Incidence de l'hypertension
Yang JC	2003	II	116	Carcinome rénal	Placebo vs Bev 3 mg/kg vs Bev 10 mg/kg	PFS dose max vs placebo HR 2,55 ; p < 0,001	Forte dose 35 % (20 %) ; Faible dose 2 % ; placebo 5 %
Escudier B	2007	III	649	Carcinome rénal	IF- α 2a + Bev vs IF- α 2a + Placebo	PFS 10,2 vs 5,4 mois ; HR 0,63 ; p = 0,0001	Combinaison 26 % vs IF- α 2a 9 % (3 % vs < 1 %)
Miller K	2007	III	722	Cancer du sein	Paclitaxel + Bev vs Paclitaxel	PFS 11,8 vs 5,9 ; -HR 0,6 ; p < 0,001	(14,8 %) vs (0 %)
Escudier B	2007	III	903	Carcinome rénal métastaté	Sorafenib vs Placebo	PFS 5,5 vs 2,8 mois ; HR 0,44 ; p < 0,01	17 % (10 %) vs < 1 %
Ratain MJ	2006	II	202	Carcinome rénal métastaté	Randomisation placebo ou sorafenib après 12 semaines de traitement	PFS 24 vs 6 semaines depuis la randomisation	43 % (31 %)
Eisen T	2006	II	502	Mélanome métastaté	Sorafenib pendant 12 semaines et randomisation en fonction de la réponse au traitement	PFS 11 semaines	16,2 % (15,3 %)
Motzer RJ	2007/9	III	750	Carcinome rénal métastaté	Sunitinib vs IF- α	PFS 11 vs 5 mois	30 % (12 %) vs 4 % (1 %)
Burger R	2007	II	62	Cancer épithélial de l'ovaire	Bev 15 mg/kg toutes les 3 semaines	PFS 4,7 mois	22,6 % (9,7 %)
Cannistra S	2007	II	44	Cancer épithélial de l'ovaire	Bev 15 mg/kg toutes les 3 semaines	PFS 4,4 mois	31,8 % (9,1 %)

Dernière colonne : le chiffre entre parenthèses est le pourcentage de patients hypertendus dans le groupe placebo. D'après [1].

Divergences et problèmes méthodologiques

Ces résultats divergents sont surprenants mais malheureusement très explicables : ils sont, pour l'essentiel liés à des problèmes méthodologiques et/ou statistiques. L'hétérogénéité des définitions de l'HTA et, parfois même, l'absence de données portant sur la qualité et la fiabilité de la mesure de la pression artérielle dans ces études les rendent parfois peu convaincantes. La définition même de l'HTA diffère selon les auteurs et les périodes de publication des études. Les oncologues n'étant pas, spontanément, familiers de l'HTA, les critères de définition et de gravité de l'hypertension varient beaucoup d'une étude et d'une époque à l'autre. La plupart des auteurs utilisent la classification CTCAE du NIH. La version 2 du CTCAE, classait en grade 3 la nécessité d'un traitement antihypertenseur alors que la version 3 du CTCAE classe ces patients dans le grade 2. D'autres auteurs utilisent des critères

plus classiques dans le monde de l'HTA : pression systolique > 140 ou > 150 mmHg et pression diastolique > 90 ou > 100 mmHg. En accord avec les recommandations actuelles du CTCAE, un patient porteur d'une HTA contrôlée avant traitement par AA et dont la pression artérielle augmente sous AA entre dans le grade 3. Les patients atteints d'une HTA non contrôlée avant traitement AA sont, en général, exclus des études cliniques explorant les effets des AA sur la pression artérielle. De nombreux facteurs confondants rendent difficiles la comparaison et l'interprétation des résultats publiés : mesures de pression artérielle par le praticien ou automesure ? Type et calibration des tensiomètres utilisés ? Il faut aussi prendre en compte le fait que la pression artérielle est une variable qui dépend de temps de traitement par AA ; la durée de celui-ci doit être considérée : les patients traités le plus longtemps sont souvent ceux dont la survie est la plus longue et donc ceux chez dont l'HTA peut s'installer durable-

ment. Cependant, dans la quasi-totalité de ces études, on retrouve une relation entre apparition et sévérité de l'HTA et bénéfice du traitement en termes de survie globale et/ou de survie sans progression.

Y a-t-il un effet dose-réponse pour l'HTA induite par les AA ?

Les premiers essais avec axitinib suggèrent que le grade de l'HTA pourrait être lié à la dose d'AA reçue [9]. La phase I du premier essai avec bevacizumab rapportait une relation linéaire entre la dose d'AA et le niveau d'HTA induit [1]. Une méta-analyse de 7 essais contrôlés randomisés rapporte un risque relatif (RR) d'HTA de 7,5 (95 % CI : 4,2-13,4 ; p < 0,001) dans les essais avec une dose de 5,0 mg/kg/semaine et de 3,0 (95 % CI : 2,2-4,2 ; p < 0,001) pour les patients recevant 2,5 mg/kg/semaine de bevacizumab [10]. Toutefois, une autre méta-analyse de 20 études cliniques avec bevacizumab a conclu à un risque relatif identi-

Tableau 2. Principales études de la relation entre survenue d'hypertension artérielle et résultat clinique.

Type de tumeur et nom de l'essai [ref]	n	Agent anti-angiogénique	Chimiothérapie	Critère de définition de l'hypertension	Relation entre HTA et le résultat clinique
Sein (E2100)	345	Bev : 5 mg/kg/sem	Paclitaxel	CTC version 2.0	Grade 3 ou 4 d'HTA associé à une meilleure SG
Colorectal	101	Bev : 2,5 mg/kg/sem	Plusieurs	CTC version 3.0	Grade 1-3 d'HTA associé à une meilleure SG et SSP
Colorectal	39	Bev : 2,5 mg/kg/sem	FOLFIRI	CTC version 2.0	Grade 2 ou 3 d'HTA associé à une meilleure SSP
Colorectal	53	Bev	Plusieurs	Non fourni	Développement d'une HTA associé avec meilleure SSP
Colorectal	36	Bev	FOLFOX	Non fourni	SG plus longue chez les patients ayant développé une HTA
Glioblastome	166	Bev	Inconnue	Non fourni	Hypertension corrélée avec SSP et SG
Mésothéliome	45	Bev : 5 mg/kg/sem pemetrexed	Cisplatine	ESH guidelines	Meilleure SSP et SG si HTA grade 1, 2 ou 3 selon les critères de l'ESH
NSCLC (ECOG 4599)	370	Bev : 5 mg/kg/sem	Carboplatine paclitaxel	CTC version 2.0	Pas d'association entre HTA, SG et SSP
Pancréas	52	Bev : 5 mg/kg/sem	Gemcitabine	CTC version 2.0	HTA de grade 2 hypertension dans les premiers 56 jours associée à une meilleure SG
Carcinome rénal	43	Bev : 2,5 mg/kg/sem	Pas de chimio	BP > 150/100	Hypertension associée avec meilleure SSP

D'après [1].

que d'HTA (grade 3 ou 4) quelle que soit la dose de bevacizumab [11].

Des méta-analyses d'études avec sunitinib ont montré une augmentation de la pression diastolique avec les doses les plus élevées de l'AA [12]. Une plus forte exposition au sunitinib (définie comme l'aire sous la courbe de sa concentration multipliée par le temps) était associée à de meilleures SSP et SG chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST). En revanche, une étude méthodologiquement très soignée portant sur 54 patients traités par sorafénib n'a pas montré de relation entre la pression mesurée automatiquement pendant 24 heures (MAPA : mesure automatique de la pression artérielle) et la concentration plasmatique de sorafénib [13]. On a également avancé que la survenue de l'HTA chez les patients traités par AA est en partie associée à des polymorphismes du VEGF (SNP 634) et de son récepteur KDR [14].

Conclusions et perspectives

Comme le montre l'analyse, décevante, des études publiées, toutes ou presque

rétrospectives, il n'est pas possible de répondre avec certitude à la question de savoir si l'apparition d'une HTA est un biomarqueur des effets favorables d'un traitement anti-angiogénique. Pour ce faire, il nous manque une étude contrôlée randomisée, qui pose cette question en utilisant des méthodes de mesure de la pression artérielle valides et précises. Les deux techniques les plus sûres sont l'auto-mesure et la MAPA. L'auto-mesure consiste en l'enregistrement par le patient lui-même de sa pression artérielle 3 fois de suite, au lever et au coucher, à l'aide d'un appareil validé. La MAPA est plus contraignante : un appareil de type *holter* est installé sur le patient pendant 24 heures. La pression artérielle est mesurée toutes les 15 minutes le jour et toutes les 30 minutes pendant la nuit. Enfin, l'optimisation de la dose d'AA administrée au patient pourrait aussi tirer parti d'une mesure fiable de l'augmentation de la pression artérielle [15].

Liens d'intérêts : aucun.

Références

- Osterlund P, et al *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 599-604.
- Robinson ES, et al. *Hypertension* 2010 ; 56 : 1131-6.
- Ciuffetti G, et al. *J Hypertension* 2003 ; 21 : 2297-303.
- Mourad JJ, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
- http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Ratain MJ, et al. *J Clin Oncol* 2006 1 ; 24 : 2505-12.
- Tod M, et al. *Pharm Res* 2011 ; 28 : 3199-207
- Hurwitz H, et al. *ASCO Meeting Abstracts* 2010 ; 28 (15 Suppl.) : 3039.
- Maitland ML, et al. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 6250-7
- Goodwin R, et al. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 2220-6.
- Rugo HS, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5474-83.
- Gordon MS, et al. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 843-50.
- Zhu X, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-93.
- Kim JJ, et al. *Cancer* 2012 ; 118 : 1946-54.
- Jonasch E, et al. *ASCO Meeting Abstracts* 2010 ; eTPS235