

Toxicité rénale des anti-angiogéniques

Dominique Joly

Service de néphrologie, Hôpital Necker, Paris
<doume.joly@gmail.com>

Toxicité rénale des agents anti-angiogéniques

Les agents anti-angiogéniques forment une nouvelle classe thérapeutique, utilisée avec succès depuis quelques années dans les formes localement avancées ou métastatiques de plusieurs cancers fréquents (côlon/rectum, sein, poumon, rein, foie). Leurs effets indésirables sont fréquents, mal connus des médecins, et dominés par une toxicité vasculaire et rénale qui nécessite une surveillance attentive. Des recommandations (Société de Néphrologie, Société Française d'Hypertension Artérielle, APNET, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) sont disponibles depuis peu [1].

Mécanismes de la toxicité des anti-VEGF

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est un facteur de croissance endothélial ; le signal cellulaire qu'il induit favorise la survie, la progression du cycle cellulaire, l'angiogenèse, la migration, l'invasion cellulaire et le potentiel métastatique des cellules. Les anti-angiogéniques sont des inhibiteurs pharmacologiques de la voie de signalisation du VEGF, et sont soit des anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab), soit des petites molécules qui inhibent principalement l'activité tyrosine kinase, en aval des récepteurs au VEGF (sunitinib, sorafenib).

En territoire tumoral, le blocage de la voie VEGF entraîne une inhibition de la croissance cellulaire, induit l'apoptose des cellules endothéliales et une diminution de la vascularisation tumorale. En territoire non tumoral, le VEGF et son récepteur VEGF-R sont fortement exprimés par l'organe le plus vascularisé de l'organisme : le rein. La forte

expression rénale du VEGF et de ses récepteurs (VEGF-R) apparaît dès le développement rénal, au moment où cet axe de signalisation est indispensable à l'induction de l'endothélium fenêtré des glomérules. Le rein adulte conserve physiologiquement une forte expression de VEGF/VEGF-R, dont le rôle est de maintenir cet endothélium fenêtré au sein d'un vaste réseau capillaire qui filtre chaque jour 180 litres de sang. Les anti-angiogéniques diminuent expérimentalement la densité capillaire (ce qui diminue la perfusion rénale et augmente les résistances périphériques) et réduisent la synthèse de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales, ce qui compromet la vasodilatation endothélium-dépendante. Ces deux mécanismes pourraient rendre compte de la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) et de la protéinurie observées, dans un certain nombre de cas, sous anti-VEGF [2].

Élévation de la pression artérielle et anti-angiogéniques (Cf page 12 dans ce numéro)

L'HTA est classiquement rapportée comme un effet indésirable « fréquent » lors des traitements par anti-angiogéniques [3]. Cette vision rassurante et classique doit certainement être abandonnée. En effet, Azizi *et al.* ont suivi une cohorte de patients traités en discontinu par sunitinib et ont effectué un suivi longitudinal de la pression artérielle (PA) évaluée en automesure et ont constaté une évolution biphasique : 1) la PA s'élève progressivement tout au long des quatre semaines de traitement (au point que 100 % des patients initialement normotendus sont à terme deve-

nus hypertendus) ; puis 2) la PA baisse lors des deux semaines sans sunitinib [4]. Cette élévation de PA est donc liée au traitement anti-angiogénique ; elle est systématique, dose-dépendante et réversible. Elle concerne aussi bien les patients initialement normotendus que les patients hypertendus. L'existence ou l'apparition d'une HTA ne doit pas compromettre le début ou la poursuite d'un traitement anti-angiogénique, en dehors des très rares cas où une « urgence hypertensive » survient : HTA maligne, encéphalopathie hypertensive, leuco-encéphalopathie postérieure, HTA associée à une poussée d'insuffisance cardiaque, à un infarctus du myocarde, à un angor instable, à une dissection aortique ou à un accident vasculaire cérébral [1].

Protéinurie, insuffisance rénale, micro-angiopathie thrombotique et anti-angiogéniques

L'apparition d'une protéinurie après quelques semaines à quelques mois de traitement anti-angiogénique est fréquente. Elle est presque toujours associée à une HTA. La protéinurie est habituellement dose-dépendante et réversible ; elle est parfois massive. Un dépistage de la protéinurie par bandelette réactive urinaire doit être fait avant et tout au long du traitement. En cas de positivité, une confirmation (dosage de la protéinurie et de la créatininurie sur un échantillon urinaire) s'impose. Un ratio protéine/créatinine urinaire ≤ 1 g/g invite à poursuivre le traitement en instituant une surveillance rénale renforcée. Au-delà de 1 g/g, il est indispensable de prendre l'avis d'un néphrologue. Si la protéinurie est importante et asso-

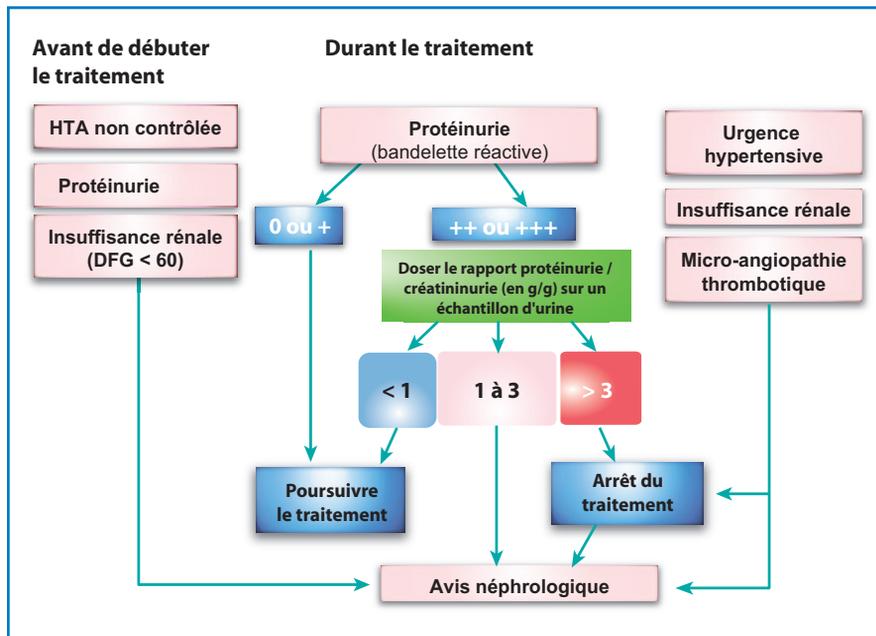


Figure 1. Prise en charge des effets indésirables rénaux des anti-angiogéniques.

ciée à une HTA, il est probable qu'un traitement antihypertenseur et antiprotéinurique sera prescrit (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II le plus souvent). Au-delà de 3 g/g, un syndrome néphrotique est probable (il est défini par une protéinurie > 3 g/jour associé à une hypoalbuminémie < 30 g/L). Ce cas de figure qui pourrait concerner 1 % à 2 % des patients traités par anti-angiogéniques doit faire discuter de l'intérêt d'une biopsie rénale à visée diagnostique et pronostique [1].

Le dépistage de l'insuffisance rénale (dosage de la créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule MDRD) doit être fait avant et durant le traitement. L'avis d'un néphrologue est indispensable en cas de DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle ou en cas de baisse importante du DFG n'ayant pas d'explication clinique autre et étrangère au traitement anti-angiogénique.

Des cas de néphropathie sévère avec insuffisance rénale aiguë de mécanisme varié (micro-angiopathie thrombotique [MAT], néphrite interstitielle) ont été rapportés au cours des traitements anti-angiogéniques [5]. Le syndrome de MAT associe des signes de souffrance d'organe (pour le rein : HTA, protéinurie ±

hématurie ± insuffisance rénale aiguë), une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique (haptoglobine effondrée, présence de schizocytes). Plusieurs équipes ont rapporté des cas de MAT rénale survenue sous traitement anti-angiogénique [5-8]. Eremina *et al.* ont montré que les souris dont le gène du VEGF a été invalidé spécifiquement dans les podocytes glomérulaires développent une MAT rénale. Ceci indique que le VEGF podocytaire a une action paracrine protectrice sur l'endothélium rénal adjacent qui pourrait être compromise par les traitements anti-VEGF [8].

Inhibiteurs de mTOR

La voie de signalisation *Mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) se situe en aval de phosphoinositide 3-kinase et de Akt. Elle est régulée par le gène suppresseur de tumeur PTEN. PTEN est une lipide-phosphatase associée à un arrêt du cycle de division cellulaire en phase G1 et à une apoptose par l'intermédiaire de la voie PI3K/AKT/mTOR. L'inhibition de mTOR par des agents thérapeutiques tels que le sirolimus, l'everolimus ou le temsirolimus inhibe à la fois l'angiogenèse et la croissance tumorale. Les inhibiteurs de mTOR sont utilisés en oncologie depuis peu de temps mais sont connus de longue date

des néphrologues en tant qu'agents immunosuppresseurs utiles à la prévention des rejets de greffe rénale. Ces inhibiteurs de mTOR sont eux aussi responsables de rares cas de syndrome de MAT. Une équipe française a montré que cet événement était associé à une franche diminution de l'expression de VEGF par les vaisseaux rénaux, et qu'il était réversible à l'arrêt du traitement [9].

Conclusion et perspectives

Les agents anti-angiogéniques, inhibiteurs pharmacologiques de la voie du VEGF, sont utilisés avec succès en oncologie. Ils ont toutefois une action délétère sur les capillaires rénaux sains, médiée par l'inhibition de la sécrétion paracrine épithéliale de VEGF. Cette inhibition explique deux effets indésirables fréquents, dose-dépendants et réversibles : élévation de la pression artérielle et protéinurie. Les cas d'HTA menaçante et d'atteinte rénale grave avec endothéliopathie aiguë (MAT) sont rares mais doivent être dépistés par une surveillance attentive (*figure 1*). Il sera utile dans les années à venir d'identifier les facteurs individuels prédisposant à développer les atteintes rénales les plus sévères. Il faudra aussi confirmer et comprendre l'observation faite que les meilleures réponses tumorales au traitement sont obtenues chez les patients qui développent le plus souvent une HTA [10] (voir aussi analyse d'article dans ce même numéro, p. 15).

Références

1. Halimi JM, *et al.* *Nephrol Ther* 2008 ; 4 : 602-15.
2. Mourad JJ, *et al.* *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
3. Kelly R, *et al.* *Target Oncol* 2009 ; 4 : 121-33.
4. Azizi M, *et al.* *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 95-7.
5. Izzedine H, *et al.* *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 203-18.
6. Bollée G, *et al.* *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 682-5.
7. Frangié C, *et al.* *Lancet Oncol* 2007 ; 8 : 177-8.
8. Eremina V, *et al.* *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-36.
9. Sartelet H, *et al.* *Am J Transplant* 2005 ; 10 : 2441-7.
10. Rixe O, *et al.* *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1117.