Altérations de la microcirculation au cours et après arrêt d'un traitement par bevacizumab : étude descriptive, validation d'un marqueur pronostique d'efficacité

Bernard Lévy
Institut des Vaisseaux et du Sang, Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Lariboisière, Paris
<bernard.levy@inserm.fr>

Au cours d'un premier travail effectué en 2006 et 2007 portant sur un petit nombre de patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM), traités par bévacizumab et suivis pendant 6 mois, nous avons mis en évidence deux points originaux [1].
Bien que l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) sévère ne soit pas constante pendant le traitement par bevacizumab, une augmentation de pression artérielle (PA), plus ou moins importante, est observée chez tous les patients traités. Cette notion a été largement confirmée depuis [2] ; on admet aujourd'hui que tous les patients recevant un traitement anti-angiogénique ont une augmentation de leur PA d'amplitude variable.
Dans notre précédent travail, l'augmentation de PA était corrélée à une diminution de la densité capillaire cutanée ; nous suggérions un rôle majeur des modifications de la microcirculation dans la physiopathologie de l'HTA chez ces patients. Cette observation a été confirmée par plusieurs équipes indépendantes mesurant la densité capillaire dans différents territoires, en particulier muqueux [3-5].
Ce travail nous a permis de proposer l'augmentation de PA comme un marqueur précoce de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique [6, 7]. Cela a été vérifié depuis dans certaines études mais pas dans toutes.

Nous avons exploré, en parallèle, la relation entre PA et microcirculation dans un modèle expérimental d'hypertension artérielle génétique ou « essentielle ». L'exposition de rats spontanément hypertendus à une hypoxie chronique entraîne une normalisation de leur PA associée à une augmentation de l'expression de HIF-1α, de VEGF-A et de son récepteur FLK-1 (ARNm et protéines) ainsi qu'à une augmentation de la densité capillaire et artériolaire dans différents tissus et à une diminution parallèle et significative des résistances hémodynamiques systémiques. Il apparaît donc clairement dans ce modèle expérimental que la prolifération capillaire induite par l'hypoxie, objectivée dans plusieurs tissus (cœur, muscle squelettique, peau) entraîne une diminution importante des résistances hémodynamiques et donc de la PA. Ces effets de l'hypoxie n'existent plus si l'animal reçoit un traitement anti-angiogénique par anticorps anti-VEGF murin [8].
Nous avions donc ainsi deux images en miroir du phénomène qui nous intéresse :

– l'inhibition de l'angiogenèse induit une diminution de la densité capillaire et une HTA chez le patient ;
– l'activation de l'angiogenèse par une exposition chronique à l'hypoxie augmente l'angiogenèse capillaire et diminue le niveau de PA chez le rat hypertendu.

Ces résultats ont, par ailleurs, une certaine cohérence avec les données épidémiologiques portant sur l'association entre altitude (responsable d'une hypoxie chronique) et prévalence de l'HTA : plusieurs travaux épidémiologiques, en général effectués dans les pays andins, ont suggéré que la vie en altitude diminuait le risque d'accidents ischémiques coronariens et cérébraux. Ces travaux sont difficiles à interpréter en raison de biais majeurs comme le mode de vie et l'alimentation de populations différentes, des caractéristiques morphologiques différentes, etc. Une étude suisse de grande dimension (1,64 million de sujets suivis pendant 10 ans) a démontré un effet bénéfique de l'altitude sur la prévalence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. Après ajustement de tous les facteurs de risque cardiovasculaires connus, le risque coronarien diminuait de 22 % lorsque l'altitude de résidence des sujets augmentait de 1 000 m [9].
Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la normalisation des concentrations de VEGF et de la densité capillaire dans les muscles squelettiques de patients hypertendus soumis à un entraînement physique (responsable d'une activation de l'angiogenèse) [10]. Seize semaines d'entraînement quotidien induisaient, chez des patients hypertendus, une augmentation de 67 % de la concentration tissulaire de VEGF et de 17 % de la densité capillaire dans les muscles squelettiques. Parallèlement, la PA moyenne diminuait de 7,1 mmHg.

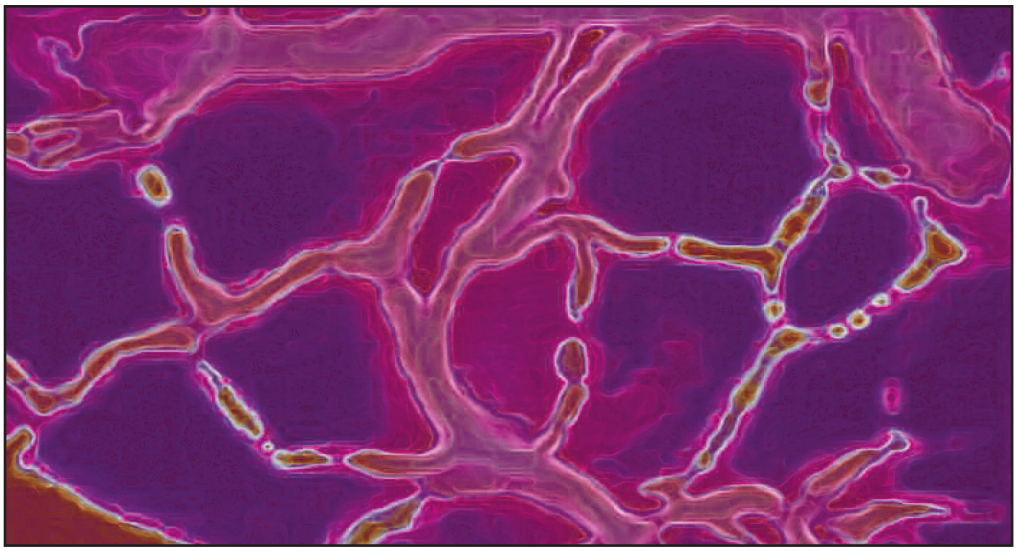
À partir de ces résultats concordants pour valider un schéma physiopathologique liant VEGF, densité capillaire et PA, nous avons proposé un programme de recherche clinique ayant pour objectif principal de tester la valeur pronostique de la diminution de densité capillaire induite par le bévacizumab.

Objectif principal

Tester la valeur pronostique de la diminution de densité capillaire induite par le bevacizumab, avant la deuxième et la troisième cure, chez des patients recevant un traitement anti-angiogénique associé à une chimiothérapie : hommes et femmes âgés de plus de 18 ans traités pour une tumeur solide (rein, pancréas, GI) nécessitant la mise en route d'un traitement anti-angiogénique en 1re ou 2e ligne.

Ce travail associe les membres du comité de rédaction de *VEGF-Actu* qui assurent le recrutement des patients : G. Deplanque, J. Gligorov, D. Malka et E. Mitry.
Nous nous sommes associés au projet « DyVa-AAGG » coordonné par le Professeur G. Leftheriotis, Chef du service des Explorations Fonctionnelles du CHU d'Angers qui bénéficie de la promotion du CHU d'Angers et d'un PHRC régional. Huit patients ont été inclus à ce jour.

Conflits d'intérêts : aucun.



Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef** : Bernard Lévy, Jacques Robert
• **Comité de rédaction** : Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry
• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
• **Secrétaire de rédaction** : Fanny Biancale
4 numéros par an, Tarif France 40 € Autres tarifs : contacts@jle.com

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau
Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336.
Dépôt légal : à parution.
© John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours

Mise en page : Twice Daily