

Angiogenèse cancer et cerveau en pratique clinique : le yin et le yang ?

Joseph Gligorov

S'il existe bien une caractéristique commune aux conséquences du ciblage de l'angiogenèse en clinique, c'est que les effets des traitements sont multiples avec parfois des conséquences semblant diamétralement opposées. Il en est ainsi également de l'interaction entre angiogenèse cérébrale, cancers et traitements anti-angiogéniques. L'analyse des conséquences éventuelles sur les fonctions cognitives (positives ou négatives) de l'utilisation d'anti-angiogéniques dans le contexte général de la prise en charge d'une pathologie maligne est complexe du fait : (1) de l'existence parfois de lésions cérébrales ou d'autres traitements entraînant eux-mêmes des troubles cognitifs ; (2) du terrain clinique sous-jacent de la maladie qui peut lui-même être un facteur prédisposant à des troubles cognitifs ; et (3) de l'utilisation de médicaments anti-angiogéniques ayant des spectres d'action différents, plus ou moins spécifiques de l'angiogenèse. J'illustrerai mes propos par quelques exemples récents de la littérature.

- La prise en charge de lésions cérébrales malignes primitives ou secondaires en radiothérapie peut se compliquer de radionécrose entraînant des troubles neurologiques importants pouvant engager le pronostic fonctionnel, voire vital, du patient traité. Une analyse récente de la littérature montre l'intérêt du bevacizumab dans la prise en charge de ces complications avec une amélioration radiologique et clinique [1]. Agir sur le VEGF est une des possibilités de réduire la toxicité cérébrale de la radiothérapie.
- Deux études récentes ont rapporté l'effet d'un traitement par bevacizumab dans la prise en charge du glioblastome. S'il n'y a

pas d'amélioration de la survie globale, une des deux études conclut à un contrôle plus long de la maladie, de 3 à 4 mois. Toutefois, si l'on se focalise sur l'évaluation des fonctions cognitives des patients inclus, une des études retrouve un maintien des fonctions sous traitement, et l'autre une altération... sans que nous ayons une explication rationnelle de cette différence fondamentale qui, à elle seule, peut être un argument pour prescrire ou non ce traitement lorsque la survie semble inchangée [2]...

- Le sorafenib est utilisé dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire survenant très fréquemment chez des patients porteurs de cirrhose hépatique à risque d'encéphalopathie. Des collègues italiens ont récemment rapporté que le sorafenib pouvait être un facteur déclenchant une encéphalopathie métabolique chez ces patients [3]. Plus étonnant, l'encéphalopathie semble ne pas être sensible au traitement classique mais est totalement réversible à l'arrêt du sorafenib, laissant supposer qu'une action neuronale directe de celui-ci puisse déclencher l'apparition de l'encéphalopathie métabolique chez certains patients...

La complexité des situations cliniques rend difficile l'interprétation de l'impact cognitif de ces traitements, mais n'en demeure pas moins un enjeu important dans la prise en charge au long cours de nos patients, nécessitant une analyse rigoureuse des effets et du terrain dans les études menées.

Références

1. Tye K, et al. *J Neurooncol* 2014 ; Feb 7 [Epub ahead of print].
2. Fine HA. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 764-5.
3. Brandi G, et al. *Liver Int* 2013 ; 33 : 488-93.