



## Bases physiopathologiques de la toxicité cardiaque des anti-angiogéniques

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)

L'angiogenèse est un événement essentiel, non seulement comme on le sait depuis longtemps, au cours de l'embryogenèse et du développement mais aussi, et on le sait moins, au cours de la vie adulte et en particulier lors de la réparation de tissus lésés. Il peut s'agir de réparation post-traumatique, ou d'un déséquilibre entre la consommation et l'apport d'oxygène dans un tissu ou organe donné correspondant à une insuffisance de l'apport d'oxygène

(diminution du débit artériel, anémie), et/ou d'une demande métabolique anormalement élevée ; l'exemple le plus flagrant est celui d'un processus tumoral, mais cette augmentation des besoins métaboliques locaux est également retrouvée au cours d'un entraînement musculaire intensif. En dehors des cancers, les mécanismes de l'angiogenèse sont anormalement activés dans des maladies comme la rétinopathie diabétique et les maladies à composante inflam-

matoire comme l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis ou l'athérosclérose. À l'inverse, on observe une angiogenèse insuffisante au cours des maladies cardiaques ischémiques, des accidents vasculaires cérébraux, de l'hypertension artérielle, des artériopathies périphériques des membres, de certaines formes d'insuffisance rénale et du diabète (hors du territoire de la rétine). Lors de l'évolution de ces maladies dégénératives, une insuffisance de perfusion, souvent associée à une densité microvasculaire anormalement basse, est responsable de souffrance tissulaire qui peut aller jusqu'à la nécrose et la mort cellulaire.

### Microcirculation et hypertension artérielle

Dans l'hypertension artérielle, le rôle de la microcirculation (artériolaire et capillaire) est capital ; en effet, la microcirculation détermine les résistances hémodynamiques par l'intermédiaire de deux paramètres : le tonus vasomoteur artériolaire et la densité de microvaisseaux ; moins il y aura de capillaires dans un volume tissulaire donné, plus les résistances à l'écoulement sanguin seront importantes dans ce tissu. On sait depuis plus de 70 ans, sans en tirer de conséquences thérapeutiques notoires, que les patients hypertendus ont une diminution constante de densité microvasculaire dans tous les tissus et organes évalués (muscle, peau, rein, etc.). On a fait, depuis, peu de progrès dans la compréhension des raisons et des mécanismes de cette anomalie struc-

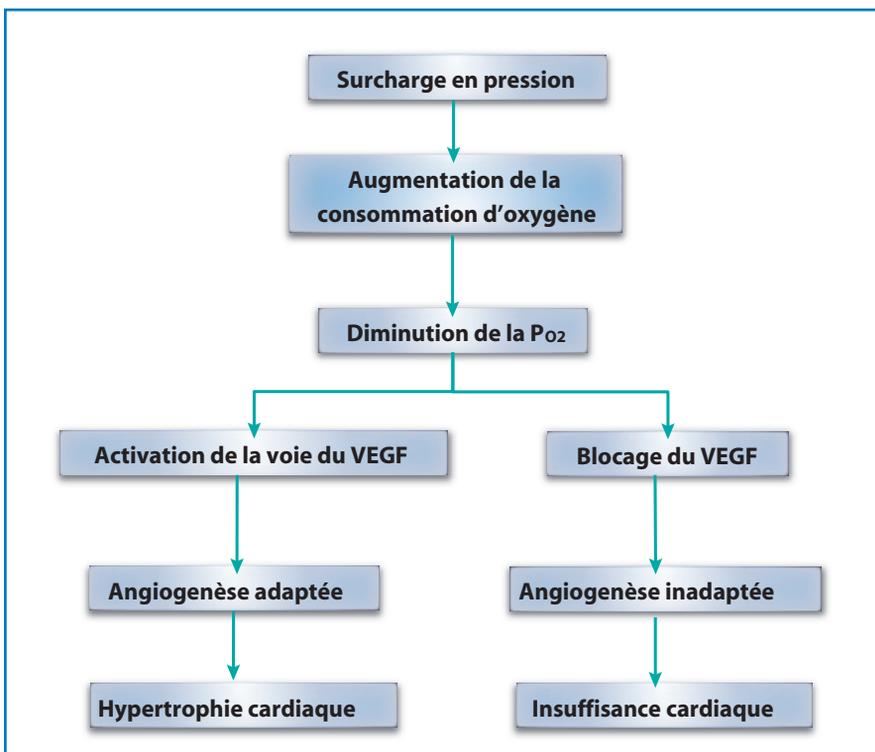


Figure 1. Mécanisme de l'évolution du ventricule gauche vers l'hypertrophie cardiaque « physiologique » ou vers l'insuffisance cardiaque décompensée.

turale de la microcirculation. La raréfaction microvasculaire se traduit par une augmentation de la distance inter-capillaire responsable d'une non-uniformité de perfusion et d'oxygénation. Il semble que le VEGF tissulaire, anormalement bas dans l'hypertension artérielle, soit impliqué dans la raréfaction capillaire au cours de l'hypertension artérielle [1]. Certaines régions tissulaires peuvent être profondément hypoxiques avec des conséquences métaboliques puis ischémiques importantes dans la plupart des maladies cardiovasculaires dégénératives [2].

## Densité capillaire et apport d'oxygène au cours de l'hypertrophie ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque

Une augmentation de la charge du ventricule gauche (c'est-à-dire du travail mécanique qui lui est imposé) induit rapidement une augmentation de la masse cardiaque tout en conservant une contractilité myocardique normale. Après une période qui peut être très longue, l'hypertrophie cardiaque peut se transformer en insuffisance cardiaque ; d'abord simple diminution de la fraction d'éjection puis dilatation de la cavité ventriculaire. On connaît mal, cependant, les mécanismes de passage de l'hypertrophie cardiaque à celui de l'insuffisance cardiaque compensée ou décompensée. Le développement parallèle et coordonné d'une hypertrophie cardiaque et d'un réseau capillaire correspondant à l'augmentation des besoins du myocarde est une condition importante au bon fonctionnement cardiaque. La diffusion de l'oxygène depuis le capillaire jusqu'au cardiomyocyte dépend essentiellement de la pression partielle d'oxygène dans le sang capillaire, du débit de perfusion capillaire, et de la distance moyenne entre les capillaires adjacents. Une densité capillaire et un arrangement spatial dans le myocarde cohérents avec les besoins métaboliques des cardiomyocytes sont des conditions indispensables au maintien de l'équilibre entre apport et consommation d'oxygène par le myocarde. Ces paramètres sont sérieusement modifiés aussi bien au cours de

l'hypertrophie que lors de l'insuffisance cardiaque. La densité capillaire et la distance inter-capillaire sont toutes deux altérées dans l'hypertrophie cardiaque et l'insuffisance cardiaque congestive. Dans un travail d'histomorphométrie quantitative, Karcha *et al.* ont montré que la distance de diffusion moyenne de l'oxygène augmente de manière significative au cours de l'insuffisance cardiaque congestive [3] suggérant que, dans ces conditions, il existe une hypoxie chronique des cardiomyocytes probablement responsable de leur dysfonction contractile.

Dans un travail expérimental Izumiya *et al.* [4] ont décrit une expérience fascinante qui pourrait répondre à la vieille question du cardiologue qui ne sait pourquoi ni quand un patient depuis longtemps porteur d'une hypertrophie ventriculaire gauche compensée passe brutalement en insuffisance cardiaque. Ces résultats éclairent aussi les mécanismes possibles de la cardiotoxicité des médicaments anti-angiogéniques. Izumiya *et al.* ont administré à des souris des récepteurs solubles du VEGF qui fixent le VEGF et l'empêchent de se lier à leurs récepteurs fonctionnels. Ce *VEGF trapreagent* bloque la signalisation de toutes les isoformes du VEGF de la souris. Les chercheurs ont procédé à une coarctation chirurgicale de l'aorte de souris, recevant ou non le VEGF trap. Chez les souris témoins, la coarctation de l'aorte provoquait une hypertrophie du ventricule gauche ; chez les souris pour lesquelles les voies du VEGF étaient bloquées, on observait rapidement une cardiomyopathie dilatée et une insuffisance cardiaque. Le réseau artériolaire et capillaire et l'hypertrophie des cellules musculaires cardiaques se développaient harmonieusement dans le groupe témoin ; après blocage du VEGF, on observait une insuffisance du développement de la microcirculation coronaire parallèle à l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

On peut, sans trop de risque, faire une analogie avec ce qui se passe chez le patient qui reçoit un traitement anti-VEGF pour le traitement d'une tumeur. L'augmentation de la pression artérielle qui survient de manière quasi systématique chez ces patients entraîne une augmentation parallèle du travail cardia-

que. Dans les conditions « normales », avec une angiogenèse conservée, le développement harmonieux de l'hypertrophie des cardiomyocytes et d'une néoangiogenèse adaptative permet au muscle cardiaque de se renforcer et de répondre à l'augmentation de sa charge de travail. Lorsque la formation de néovaisseaux est bloquée, partiellement ou totalement par un médicament anti-VEGF, le déséquilibre entre le développement des cellules musculaires cardiaques et son réseau d'irrigation sanguine se traduit par la survenue d'une diminution de la fraction d'éjection puis, dans certains cas extrêmes, d'une insuffisance cardiaque. Le schéma page 3 résume les mécanismes d'action proposés (*figure 1*). Le travail de l'équipe de Boston souligne l'importance de la plasticité microvasculaire et l'importance de sa réponse rapide à une augmentation de la consommation métabolique du tissu myocardique elle-même en rapport avec une hypertension artérielle. Le blocage de la voie du VEGF contribue alors à la transition rapide vers une diminution de la fonction d'éjection cardiaque puis d'une insuffisance cardiaque.

Il est possible de tirer des conclusions cliniques de ce travail physiopathologique fondamental. Chez les patients recevant un traitement anti-angiogénique, il est important :

- de mesurer et contrôler soigneusement la pression artérielle pour empêcher l'augmentation parallèle de la charge cardiaque et éviter une possible « mal adaptation » du cœur à cette surcharge ;
- de contrôler soigneusement la fonction d'éjection cardiaque par des échographies comparatives effectuées par les mêmes cliniciens sur les mêmes machines de manière à faire un diagnostic précoce d'une dysfonction ventriculaire gauche.

## Références

1. Vilar J, *et al.* *Circ Res* 2008 ; 103 : 761-9.
2. Levy BI, *et al.* *Circulation* 2008 ; 118 : 968-76.
3. Karch R, *et al.* *Cardiovasc Pathol* 2005 ; 14 : 135-44.
4. Izumiya Y, *et al.* *Hypertension* 2006 ; 47 : 887-93.