

Manifestations vasculaires et rénales des anti-angiogéniques ; classification et prise en charge

D'après les recommandations de la Société de Néphrologie, de la Société Française d'Hypertension Artérielle, de l'Association Pédagogique Nationale des Enseignants de Thérapeutique et de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

JM Halimi, M. Azisi, G. Bobrie, O. Bouche, G. Deray, -G des Guetz, T. Lecomte, B. Levy, JJ Mourad, D. Nochy, -S. Oudard, P. Rieu, S. Sahali.

Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; 21, n° 3 : 151-166.

Évaluation des effets vasculaires et rénaux : classification utilisée en oncologie

Les anti-angiogéniques, quelle que soit la classe à laquelle ils appartiennent, présentent des profils de tolérance vasculaire et néphrologique communs caractérisés par une hypertension artérielle (HTA) et une protéinurie. Dans les essais thérapeutiques, l'évaluation de ces toxicités est réalisée selon les critères usuels de la classification NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute*) (tableau I) [27]. Les critères définissant le grade des toxicités sont critiquables, notamment, car elles ne reprennent aucune des recommandations

internationales de diagnostic et de prise en charge de l'HTA ; les valeurs prises en compte pour la pression artérielle (PA) et la protéinurie nécessitent donc une validation. L'intérêt de cette classification est, cependant, de permettre de comparer l'incidence et la sévérité des effets indésirables dans les essais thérapeutiques d'oncologie.

Effets secondaires vasculaires et rénaux : épidémiologie et physiopathologie

HTA

L'HTA est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par des anti-VEGF. Son incidence réelle

Mots clefs : médicament anti-angiogénique, hypertension, protéinurie, iatrogénie, thérapeutique, cancer, vaisseau, VEGF, rein

n'est pas connue avec exactitude parce que la PA a été mesurée dans des conditions non optimales et que l'incidence de l'HTA a été rapportée selon les critères usuels de la classification NCI-CTCAE (tableau I) et non selon ceux définissant l'HTA selon les recommandations de l'ensemble des sociétés savantes et instances de santé publique nationales et internationales (≥ 140 et/ou 90 mmHg ou utilisation d'un traitement antihypertenseur quel que soit le chiffre de PA).

Les caractéristiques de cette HTA sont les suivantes : l'élévation de la PA sous traitement est constante dès les premières semaines de traitement chez tous les patients, qu'ils soient initialement hypertendus ou normotendus ; elle atteint fréquemment le stade d'HTA chez les patients normotendus et rend plus diffi-

Tableau I. Grade des toxicités : HTA et protéinurie (classification NCT-CTC [v2.0]).

Toxicité	0	1	2	3	4
HTA	Pression artérielle normale	Asymptomatique, transitoire (< 24 h), augmentation > 20 mmHg pour la pression diastolique ou > 150/100 mmHg pour un hypertendu antérieur, sans intervention thérapeutique	Récurrente, persistante (> 24 h) ou symptomatique avec une augmentation > 20 mmHg de la pression diastolique ou > 150/100 mmHg pour un hypertendu antérieur avec nécessité d'introduire une monothérapie	Nécessité d'un traitement médicamenteux supplémentaire	Mise en jeu du pronostic vital
Protéinurie	Nulle ou < 0,15 g/24 h	1+ ou 0,15-1,0 g/24 h	2+ à 3+ ou 1,0-3,5 g/24 h	4+ ou > 3,5 g/24 h	Syndrome néphrotique

Recommandations

Tableau II. HTA et effets rénaux associés aux médicaments anti-angiogéniques.

Anti-VEGF	Effets secondaires	Références
	HTA	[33,53,54]
Bévacizumab	Faible dose: HTA: incidence: 2-32%	[33]
	Forte dose: HTA: incidence: 21-30%	[33,37-39]
	Protéinurie	[34,35,53]
	Protéinurie néphrotique	[34,35]
	Syndrome néphrotique impur	[55]
	Glomérulopathie à dépôt d'IgA	[56]
	Néphrite interstitielle aiguë	[37-39,55]
	Microangiopathie thrombotique	
Inhibiteurs des tyrosines kinases		
Sunitinib	HTA: incidence: 20-26%	[38,61]
	Microangiopathie thrombotique	[57]
Sorafénib	HTA: incidence: 16-33%	[19,20,58]
	Néphrite interstitielle aiguë	[36]
AZD2171	HTA	[59]
PTK787 (vatalanib)	HTA, protéinurie	[59]
ZD6474 (vandétanib)	HTA, protéinurie	[59]
GW-786034 (pazopanib)	HTA	[59]
AG-013736 (axitinib)	HTA, protéinurie	[60]

L'HTA est habituellement définie par une élévation de la pression artérielle diastolique > 20 mmHg ou une pression artérielle > 150/100 mmHg mesurée de manière conventionnelle (classification NCT-CTC (v2.0)).

cile le contrôle tensionnel des patients connus comme hypertendus. Cette HTA est dose-dépendante. Les *tableaux I et II* résument les données concernant l'HTA associée aux traitements anti-angiogéniques. Les mesures conventionnelles de PA au cabinet médical ne permettent pas toujours de faire le diagnostic de l'HTA, ce qui justifie l'utilisation de l'automesure de la PA chez les patients traités par médicaments anti-VEGF [28]. Cette HTA iatrogène est généralement contrôlable par les traitements antihypertenseurs et compromet rarement la poursuite du traitement anti-angiogénique. Plus rarement, elle peut avoir des conséquences graves à court terme. Ses conséquences à long terme n'ont pas été évaluées [29]. Plusieurs tableaux cliniques associés à l'HTA ont été

rapportés chez certains patients traités par médicaments anti-VEGF ; HTA maligne, HTA sévère réfractaire, leuco-encéphalopathie postérieure réversible associée à une HTA sévère ont aussi été rapportées. Le mécanisme physiopathologique de l'HTA n'est pas complètement élucidé et passe par la neutralisation des effets physiologiques majeurs du VEGF au niveau de la cellule endothéliale, et donc, de la paroi vasculaire. La perfusion de VEGF exogène s'accompagne d'une hypotension par le biais de l'activation de la NO-synthase endothéliale et de la production de monoxyde d'azote (NO) [30]. À ce jour, on considère que cette HTA iatrogène serait due à une inhibition de la libération de NO par les cellules endothéliales

en réponse à différents stimuli, entraînant une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante, une raréfaction artériolaire et capillaire [31], une altération structurale des micro-vaisseaux et une augmentation de l'activité sympathique β adrénergique [32].

Atteintes rénales

Parmi les complications rénales observées chez les patients recevant un anti-VEGF, la plus fréquente est la protéinurie. La protéinurie peut apparaître avec un délai variable après la mise sous traitement anti-angiogénique. Elle est presque constamment associée à l'HTA. Comme l'HTA, la protéinurie iatrogène est aussi habituellement réversible à l'arrêt des anti-VEGF. Parmi les anti-angiogéniques, l'expérience est la plus importante avec le bévacizumab.

Le taux de survenue d'une protéinurie liée à l'administration du bévacizumab varie entre 21 et 64 % selon les études [33]. Elle est le plus souvent sans conséquence sur la poursuite du traitement anti-angiogénique et la fonction rénale. La protéinurie est aussi dépendante de la dose de bévacizumab [33]. Une néphrectomie préalable pour CRCC ne semble pas augmenter l'incidence de la protéinurie ou de l'aggravation d'une protéinurie préexistante sous bévacizumab par rapport aux patients ayant un carcinome colique (ayant donc deux reins) [33]. L'incidence de la protéinurie de grade 3 (> 3,5 g/jour) varie de 1 à 6,5 % selon les études [4,8,9,22]. Le *tableau II* résume les atteintes rénales observées chez les patients recevant des traitements anti-angiogéniques ; syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, glomérulopathies prolifératives et néphrites interstitielles ont aussi été décrits [34-36]. Plusieurs cas de micro-angiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés sous bévacizumab et sunitinib [37-39]. Il semble que le sunitinib soit associé à une réduction du débit de filtration glomérulaire estimé plus rapide chez les patients initialement hypertendus [40].

Dans le rein, le VEGF est produit par les podocytes et joue un rôle autocrine

Tableau III. Gradation des recommandations (Anaes 2000).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
<p><i>Niveau 1</i> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées</p>	<p>Grade A Preuve scientifique établie</p>
<p><i>Niveau 2</i> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte</p>	<p>Grade B Présomption scientifique</p>
<p><i>Niveau 3</i> Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique</p>	<p>Grade C Faible niveau de preuve scientifique</p>
<p><i>Niveau 4</i> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</p>	

essentiel dans le fonctionnement de l'endothélium fenestré des capillaires glomérulaires, via sa liaison avec ses récepteurs qu'exprime la cellule endothéliale. L'invalidation du VEGF podocytaire chez la souris entraîne une protéinurie, une microangiopathie thrombotique et une HTA [39]. La neutralisation du VEGF par des anticorps chez la souris induit une

protéinurie associée à un détachement des cellules endothéliales de la membrane basale glomérulaire et une altération des diaphragmes de fente [41]. Un déficit en VEGF peut s'observer dans des situations pathologiques telles que la pré-éclampsie chez la femme chez qui il existe un relargage du récepteur soluble du VEGF (sFLT1) entraînant une endothéliose, une

MAT, une protéinurie et une HTA. Ces observations expérimentales et cliniques permettent de comprendre les effets secondaires liés à l'utilisation de cette classe thérapeutique [42]. L'aspect morphologique de la lésion glomérulaire de MAT des anti-VEGF à fortes doses est particulier et permet d'identifier des lésions glomérulaires spécifiques de l'action des anti-VEGF sur le glomérule : il existe une endothéliose définie par des cellules endothéliales très turgescentes bombant dans la lumière capillaire et une mésangiolyse avec des cellules endothéliales gonflées dont la matrice extracellulaire mésangiale est œdémateuse, fibrillaire, s'accompagnant de la perte de noyaux mésangiaux. Les parois montrent des « doubles contours » avec espace clair et les lumières capillaires sont réduites [38-40]. Les lumières capillaires sont souvent congestives, remplies d'hématies. On peut aussi observer des thrombi plaquettaire ou fibreux obstruant les lumières capillaires ou les artéioles pré-glomérulaires. En immunofluorescence, on observe peu ou pas de dépôts, de la fibrine et du C3 dans les thromboses glomérulaires ou artériolaires. Le marquage avec l'anti-VEGF montre des pédicelles isolés et la disparition des podocytes dans les zones de mésangiolyse chez

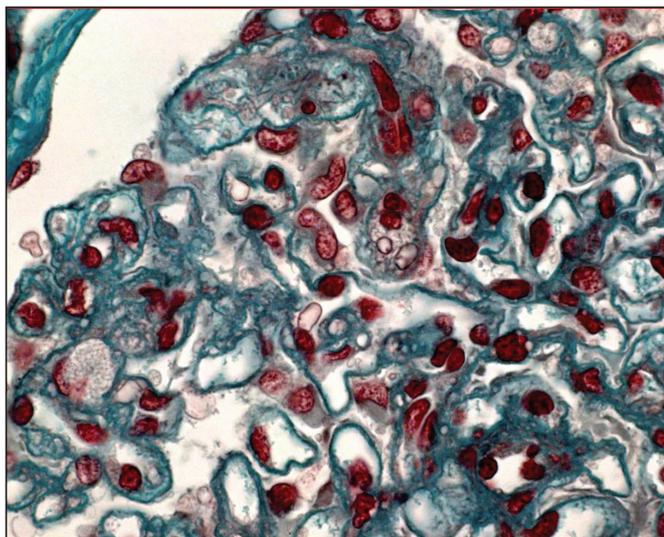


Figure 1. Biopsie rénale sous anti-VEGF. Microangiopathie thrombotique glomérulaire montrant des cellules endothéliales turgescentes (endothéliose) et de nombreux double-contour des parois avec espace clair. Zones de mésangiolyse. Trichrome de Masson x 400 (photographie fournie par le Pr Dominique Nochy).

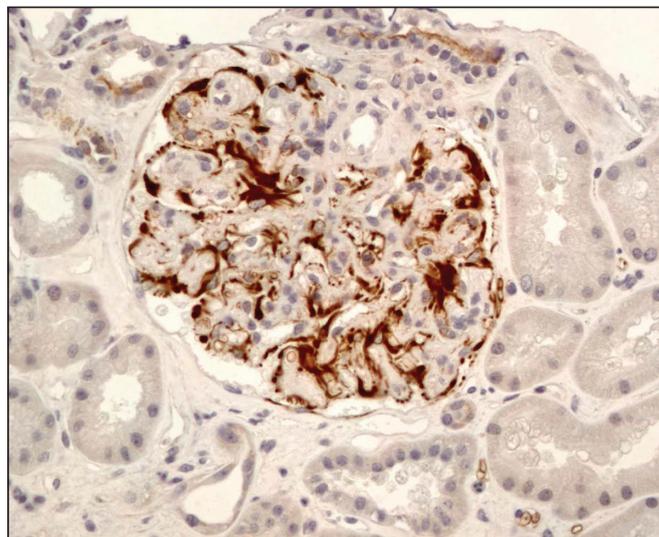


Figure 2. Marquage des podocytes avec l'anticorps monoclonal anti-VEGF. Marquage des corps des podocytes normaux. Biopsie d'une MAT des anti-VEGF x 1000 (photographie fournie par le Pr Dominique Nochy).

Recommandations

un patient traité par anti-VEGF ayant développé un syndrome néphrotique.

Toxicité cardiaque

Un allongement de l'espace QT [43] et une insuffisance cardiaque avec diminution de la FEVG ont pu être observés avec le sunitinib dans 10 % des cas, avec 2 à 4 % de grades 3-4 favorisés par la présence d'antécédents coronariens et d'une HTA [44]. Une évaluation de la FEVG est ainsi recommandée tous les deux cycles avec le sunitinib chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires [5].

Recommandations françaises pour la pratique clinique

Les recommandations sont habituellement classées en grades A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel (dégagé au cours d'échanges entre les membres du groupe de travail et du groupe de lecture). Les auteurs du document présent se sont appuyés sur le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations publié par l'Anaes (2000) pour évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par la littérature en fonction de différents critères (*tableau III*).

Cependant, en l'absence d'essai contrôlé sur la gestion des effets secondaires des anti-angiogéniques, le niveau de preuve correspond à l'ensemble de ces recommandations à un accord professionnel.

Il peut exister des discordances entre le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et les recommandations élaborées dans ce document, car le RCP a été rédigé lors de la mise sur le marché des médica-

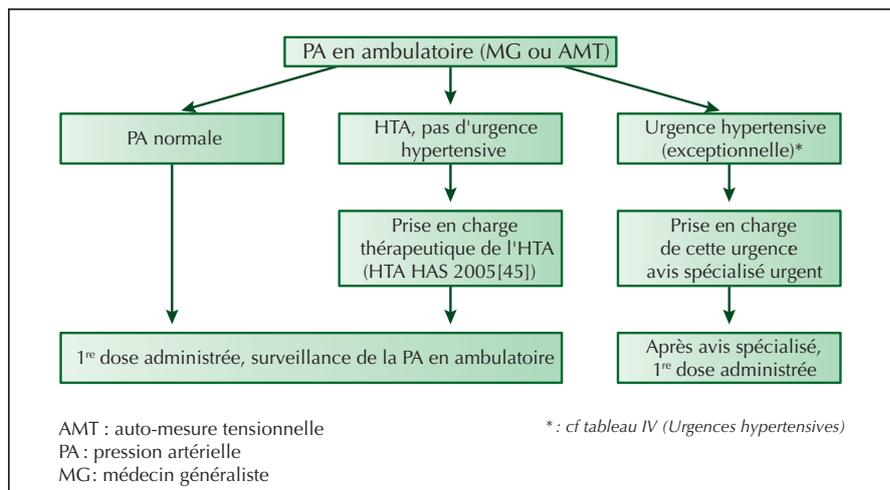


Figure 3. Évaluation de la pression artérielle avant traitement par anti-angiogénique.

Tableau IV. Urgences hypertensives (adaptées de ESC/ESH 2007).

Encéphalopathie hypertensive
HTA maligne
Leucoencéphalopathie postérieure
HTA avec poussée d'insuffisance cardiaque
HTA avec infarctus du myocarde
HTA avec angor instable
HTA et dissection de l'aorte
HTA et accident vasculaire cérébral

ments cités : leurs effets secondaires sont à présent beaucoup mieux connus.

Conduite à tenir avant administration d'un traitement anti-angiogénique

Principes retenus

- Il n'y a pas lieu de retarder l'administration d'une première dose d'un traitement anti-angiogénique en raison de l'existence d'une HTA observée en ambulatoire ou de chiffres de PA élevés observés en hôpital de jour (hors urgence hypertensive, exceptionnelle) ou d'une protéinurie (hors protéinurie massive, exceptionnelle).
- Un patient devant recevoir une première administration d'un traitement anti-angiogénique doit en bénéficier dans l'immense majorité des cas, quelle que soit sa PA le jour où il est admis pour recevoir ce traitement.
- Il n'y a pas lieu d'administrer un traitement antihypertenseur oral ou par voie

veineuse avant administration d'un traitement anti-angiogénique, même si les chiffres de PA mesurés à cette occasion sont élevés. Le patient devant recevoir une première administration d'un traitement anti-angiogénique n'a pas de raison particulière de présenter une urgence hypertensive, exceptionnelle. Celle-ci, si elle existe, doit être prise en charge par une équipe spécialisée (*tableau IV* : urgences hypertensives).

Le bilan initial doit comporter

Mesure de la PA

Elle doit être réalisée en dehors du premier jour d'administration du traitement anti-angiogénique afin d'éviter le risque de surestimation du niveau tensionnel (HTA de consultation ou effet blouse blanche). La mesure de la PA doit au mieux être réalisée dans le mois qui précède l'administration du traitement anti-angiogénique avec un appareil de mesure validé :

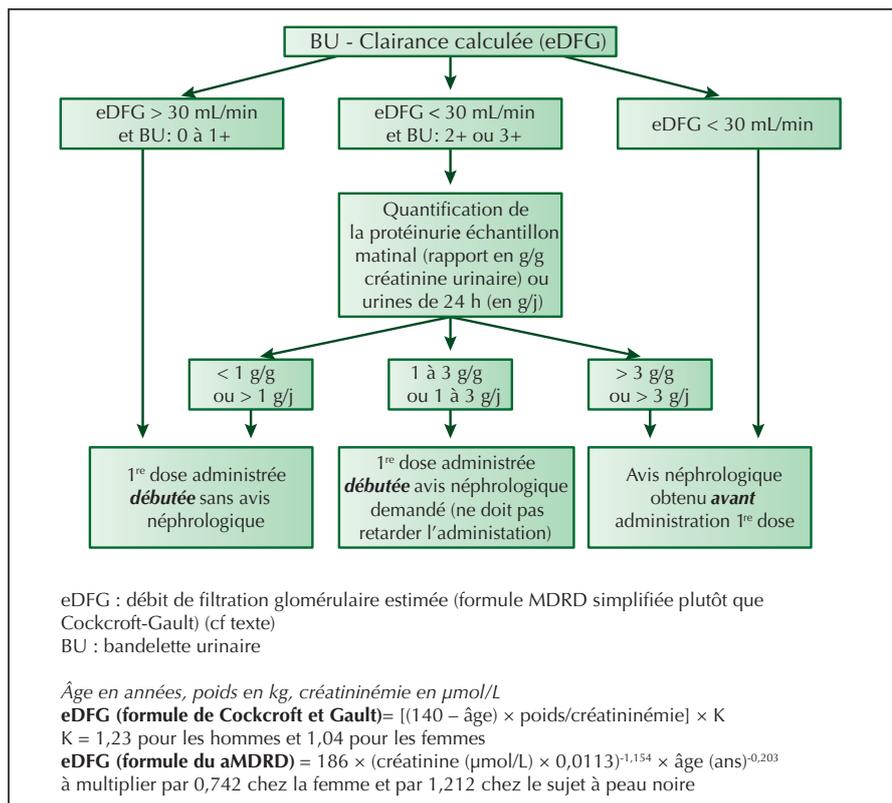


Figure 4. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie avant l'administration d'un traitement anti-angiogénique.

– soit par le médecin traitant qui communiquera les chiffres tensionnels,
 – soit, au mieux, en auto-mesure tensionnelle (AMT), selon la « Règle des 3 », édictée par la HAS [45] (trois mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant trois jours, en période d'activité habituelle).

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement un appareil de mesure huméral, à choisir parmi la liste des appareils validés (disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>) [46]. Une mesure ambulatoire de PA (MAPA) peut aussi être utilisée et permettre de définir le niveau tensionnel des patients avant l'administration du traitement anti-angiogénique. Ce sont les résultats des mesures de PA effectuées par le médecin traitant ou par le patient en AMT ou en MAPA qui permettront de connaître le niveau tensionnel du patient avant le démarrage du traitement anti-angiogénique : ils constituent la base de la prise en charge thérapeutique des effets secondaires de ces traitements (et non les chiffres tensionnels mesurés en

hospitalisation lors de l'administration de l'anti-angiogénique).

Si les chiffres de PA sont élevés (≥ 140 et/ou 90 mmHg en mesure conventionnelle au cabinet médical, ≥ 130 - 135 et/ou 80 - 85 mmHg en AMT ou en MAPA), un traitement antihypertenseur doit être prescrit conformément aux recommandations de la HAS, de préférence avant le démarrage du traitement anti-angiogénique (sans pour autant le retarder) [45].

Bandelette urinaire (BU) et protéinurie (figure 4)

La réalisation d'une BU ainsi que l'estimation de la fonction rénale sont des préalables indispensables à la mise sous traitement anti-angiogénique. Si la BU montre une protéinurie négative, trace ou une croix : il n'est pas nécessaire d'effectuer une quantification de la protéinurie, et l'administration du traitement anti-angiogénique est faite sans avis néphrologique.

Si la BU montre une protéinurie supérieure

ou égale à deux croix, une quantification doit être effectuée avant l'administration du traitement anti-angiogénique, au mieux sur les premières urines du matin (rapport protéine/créatinine urinaire). Une quantification de la protéinurie sur les urines de 24 heures peut aussi être effectuée, mais elle est plus contraignante. La conduite à tenir dépend du résultat du rapport protéine/créatinine urinaire ou de la protéinurie des 24 heures :

- < 1 g protéine/g créatinine urinaire ou < 1 g/24 h : l'administration du traitement anti-angiogénique est effectuée sans avis néphrologique ;
- ≥ 1 g protéine/g créatinine urinaire et < 3 g protéine/g créatinine urinaire ou ≥ 1 g/24 h et < 3 g/24 h : un avis néphrologique est demandé mais il ne doit pas retarder l'administration du traitement anti-angiogénique ;
- en cas de protéinurie massive définie par ≥ 3 g protéine/g créatinine urinaire ou ≥ 3 g/24 h (cas exceptionnel) : un avis néphrologique doit être obtenu avant l'administration du traitement anti-angiogénique.

Créatininémie et estimation de débit de filtration glomérulaire (figure 4)

Le débit de filtration glomérulaire doit être estimé par la formule du MDRD [47] plutôt que par la formule de Cockcroft et Gault [48]. Cette dernière estimation est plus facile à calculer au lit du malade, mais la première est probablement moins biaisée chez le sujet âgé et le patient en surpoids. Le résultat constitue le débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG).

Conduite à tenir pendant le suivi du traitement anti-angiogénique

Mesure de la PA et indication du traitement antihypertenseur (figure 5)

La mesure de la PA par le médecin généraliste ou au mieux par AMT à l'aide d'un appareil validé [46] doit être effectuée une semaine, deux semaines, un mois puis

Recommandations

au moins tous les mois après le début du traitement par un anti-angiogénique.

Objectifs du traitement antihypertenseur et prise en charge

Le but du traitement antihypertenseur est d'éviter le développement d'une complication grave de l'HTA (HTA maligne, leuco-encéphalopathie postérieure, etc.) et de réduire le risque d'insuffisance ventriculaire gauche, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde.

La prise en charge dépend du niveau tensionnel et de son retentissement selon les recommandations de la HAS (figures 5 et 6).

Si la PA est normale

Continuer la surveillance au même rythme, aucun traitement antihypertenseur n'est institué en l'absence de protéinurie significative (> 1 g/g sur échantillon matinal ou > 1 g/24h) ; le traitement par anti-angiogénique est poursuivi selon les mêmes modalités.

S'il existe une HTA asymptomatique

Un traitement antihypertenseur est institué selon les recommandations de la HAS en fonction du niveau tensionnel et de l'atteinte des organes cibles.

En l'absence de protéinurie supérieure à 1 g/24 h

Les cinq grandes classes de médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II [ARA2], inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques et bêtabloquants sont utilisables. Néanmoins, la prescription des antihypertenseurs devra tenir compte des éléments suivants :

– diurétiques thiazidiques ou de l'anse : surveillance de l'ionogramme sanguin, notamment chez les patients ayant des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) ou recevant des médicaments (ex : cisplatine) pouvant modifier l'ionogramme et/ou la fonction rénale (ex : créatininémie, natrémie, kaliémie et magnésémie) ; surveillance de la calcémie qui peut s'élever sous l'effet des diurétiques thiazidiques,

en particulier, chez les patients avec des métastases osseuses ;

– bêtabloquants : surveillance ECG du PR et du QT, un allongement du PR ou du QT ayant été observé sous sunitinib.

Evaluation cardiologique

Un ECG avant traitement doit être réalisé pour détecter un QT long, des troubles du rythme ou de conduction et des signes de pathologie coronarienne. Une échocardiographie est souhaitable, notamment pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Un avis cardiologique doit être demandé au moindre doute.

Inhibiteurs calciques : les inhibiteurs du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem) sont contre-indiqués chez les patients traités par sunitinib ou sorafénib qui sont métabolisés par ce cytochrome. D'autres inhibiteurs calciques comme l'amlodipine et la nifédipine sont aussi des substrats du CYP3A4 et doivent être utilisés avec prudence. Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés chez les patients traités par bévacizumab.

En présence d'une protéinurie supérieure à 1g/24 h, l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2 est préférable en première intention [45,49]. La PA sera surveillée de manière mensuelle dès lors qu'elle sera stabilisée, ou, plus fréquemment, dans le cas inverse.

On peut débuter le traitement antihypertenseur par une monothérapie si la PA est peu élevée ou par une bithérapie d'emblée si la PA est franchement élevée ou d'évolution rapide (figure 6). Une plurithérapie anti-hypertensive peut s'avérer nécessaire : à partir d'une trithérapie, la plurithérapie comportera habituellement un diurétique thiazidique (en l'absence d'insuffisance rénale : eDFG > 60 mL/min) ou de l'anse (si eDFG < 60 mL/min). Lorsque l'eDFG est compris entre 30 et 59 mL/min, le diurétique thiazidique est souvent moins efficace mais n'est pas contre-indiqué. Le recours à un avis spécialisé est souhaitable si l'HTA reste résistante à une trithérapie anti-hypertensive comportant un diurétique (> 140 et/ou 90 mmHg en mesure conventionnelle ou 135 et/ou 85 mmHg en AMT en l'absence d'insuffisance rénale).

Si l'HTA est symptomatique

En cas de céphalées isolées, le contrôle tensionnel doit être intensifié. Si une complication de l'HTA est suspectée, le traitement par anti-angiogénique doit être interrompu et le patient pris en charge dans une unité spécialisée (cf. infra : contre-indications à la poursuite du traitement par anti-angiogénique).

Recherche d'une toxicité cardiaque

Un ECG et une évaluation de la FEVG par échocardiographie sont recommandés avant traitement chez tous les patients, puis au moins tous les deux cycles pour l'ECG (12 semaines) en cas de comorbidités cardiovasculaires. Un avis cardiologique doit être demandé au moindre doute sur une complication cardiaque.

Protéinurie

La recherche d'une protéinurie par BU est à effectuer une fois par mois (figure 7). Si la protéinurie à la BU est négative, trace ou une croix : il n'est pas nécessaire d'effectuer une quantification systématique. Si la protéinurie à la BU indique deux ou trois croix, la quantification doit être faite (échantillon ou, à défaut, urines de 24 heures).

Si la protéinurie est inférieure à 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24 h)

Le traitement anti-angiogénique doit être poursuivi de manière inchangée. La protéinurie doit être mesurée de manière mensuelle. Le traitement antihypertenseur, s'il a été débuté, doit comporter un IEC ou un ARA2 et doit être optimisé pour obtenir le contrôle tensionnel ($< 130/80$ mmHg en mesure conventionnelle selon la HAS). Le recours à un avis néphrologique n'est pas systématiquement indispensable.

Si la protéinurie est comprise entre 1 et 3 (g/g ou g/24 h)

Le traitement anti-angiogénique peut être maintenu de manière inchangée mais un avis néphrologique doit être demandé rapidement. La surveillance de la protéinurie quantitative est mensuelle. Un traitement

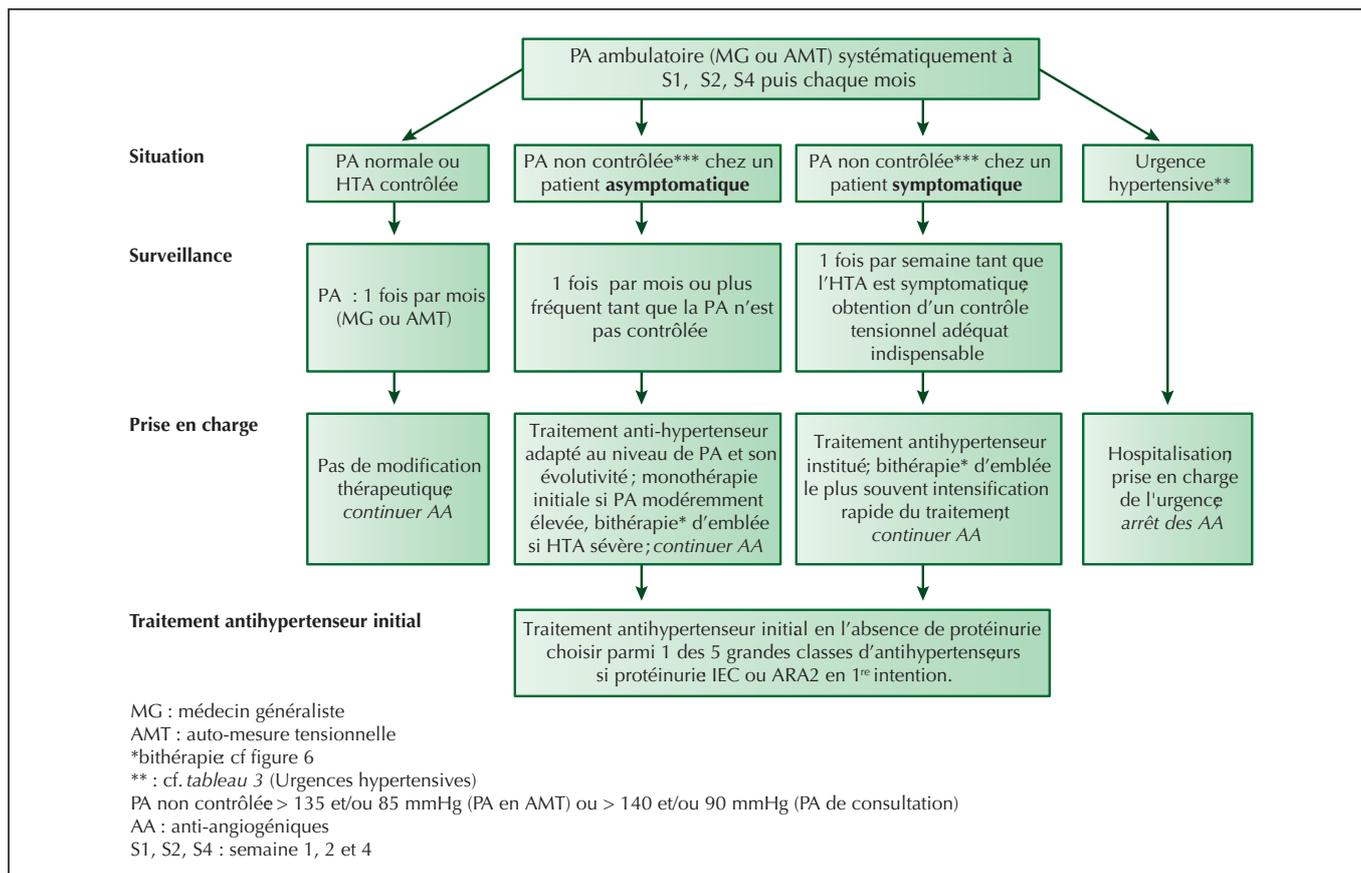


Figure 5. Prise en charge de la pression artérielle au cours du suivi.

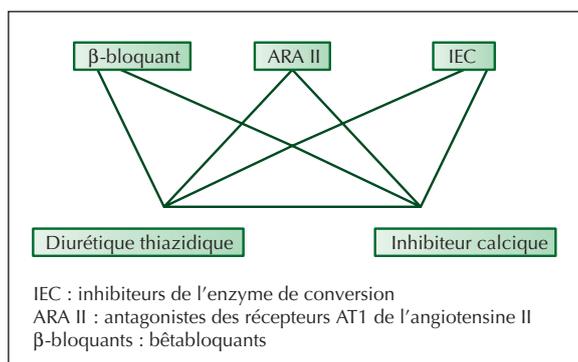


Figure 4. Associations thérapeutiques recommandées au cours de l'HTA.

(leucocyturie et souvent nitrites) et une hématurie, souvent indicatrices de lésions glomérulaires lorsqu'elles sont associées à une protéinurie.

Fonction rénale

Le dosage de la créatinémie mensuelle est nécessaire (calcul du eDFG par la formule du MDRD plutôt que celle de Cockcroft et Gault [47, 48]). Le recours à un avis néphrologique est indispensable devant l'apparition d'une altération de la fonction rénale et cet avis doit être obtenu d'autant plus rapidement que la dégradation est rapide. Une microangiopathie thrombotique, une glomérulonéphrite ou une insuffisance rénale rapidement progressive peuvent compliquer un traitement anti-angiogénique, mais ce sont des événements rares. On suspectera une microangiopathie thrombotique devant l'apparition d'une altération de la fonction rénale, volontiers associée à une HTA

à visée anti-protéinurique doit être institué (IEC ou ARA2 en première intention) et doit être optimisé pour obtenir le contrôle tensionnel (<130/80mmHg en mesure conventionnelle selon la HAS).

Si la protéinurie est > 3 (g/g ou g/24 h)

Un traitement à visée anti-protéinurique est institué (IEC ou ARA2 en première intention), et un avis néphrologique est rapidement demandé. Le traitement anti-angiogénique peut être continué, mais ses modalités

doivent être discutées avec le néphrologue. La surveillance de la protéinurie quantitative est mensuelle. Si la protéinurie reste stable et, en l'absence de syndrome néphrotique sévère, l'administration du traitement anti-angiogénique n'est pas nécessairement interrompue si le patient est répondeur : c'est la balance risque/bénéfice qui permettra de décider de la poursuite du traitement. La BU donne également des informations permettant de suspecter d'autres complications comme une infection urinaire

Recommandations

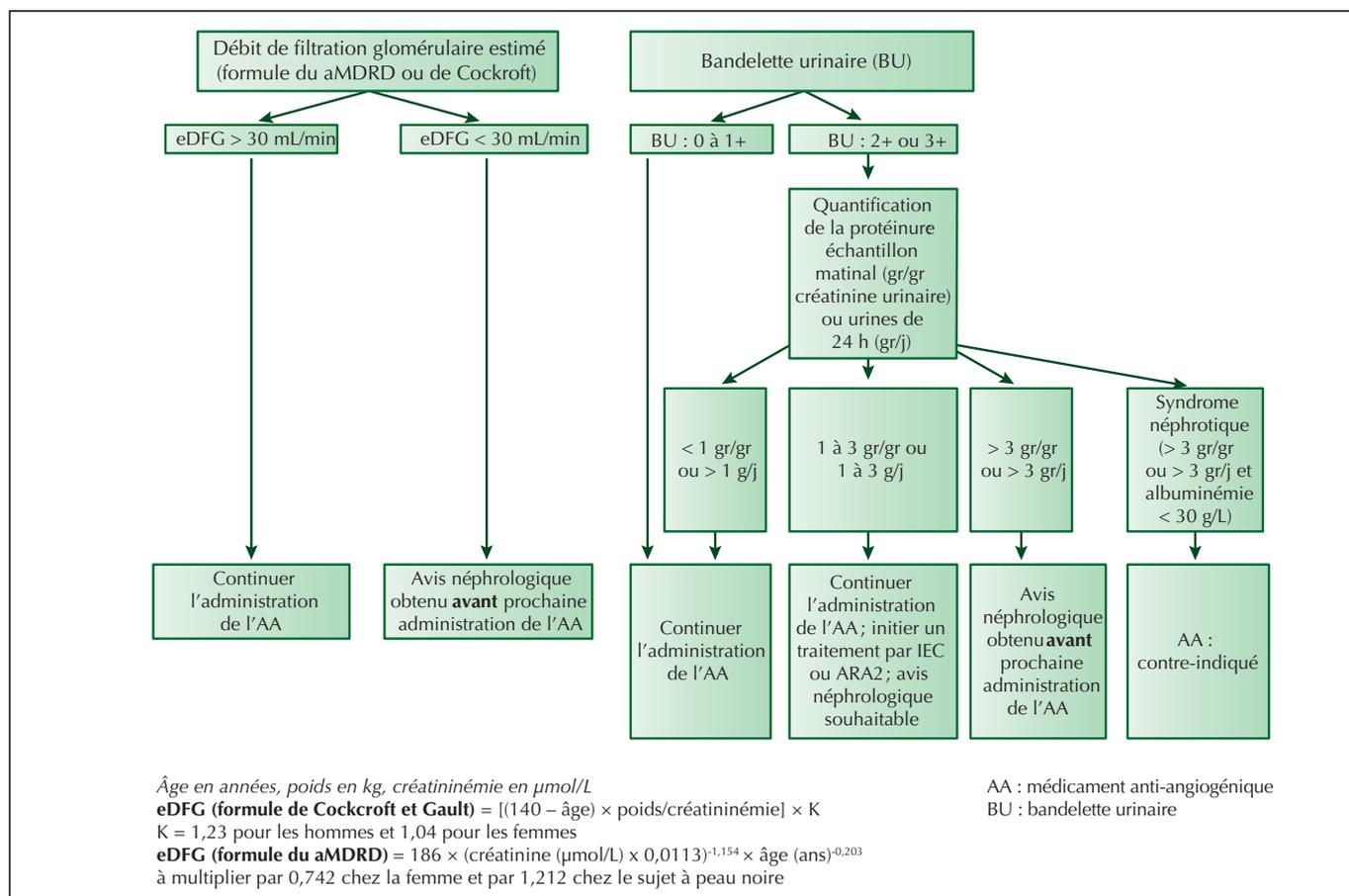


Figure 7. Prise en charge de l'atteinte r\u00e9nale au cours du suivi.

s\u00e9v\u00e8re, une h\u00e9molyse, une thrombop\u00e9nie et la pr\u00e9sence de schizocytes. La r\u00e9duction progressive et marqu\u00e9e de la fonction r\u00e9nale sur quelques semaines ou quelques mois d\u00e9finit l'insuffisance r\u00e9nale rapidement progressive. Ces situations n\u00e9cessitent un avis n\u00e9phrologique tr\u00e8s rapide (48 heures), et le diagnostic, s'il est confirm\u00e9, doit conduire \u00e0 interrompre le traitement anti-angiog\u00e9nique. La reprise du traitement anti-angiog\u00e9nique sera discut\u00e9e en fonction d'une analyse de la balance b\u00e9n\u00e9fice/risque.

Autres param\u00e8tres biologiques \u00e0 surveiller

Un bilan comportant : ionogramme, natr\u00e9mie, kali\u00e9mie, magn\u00e9s\u00e9mie, phosphor\u00e9mie, r\u00e9serve alcaline, albumin\u00e9mie (particuli\u00e8rement chez le patient prot\u00e9inurique), en plus de la surveillance de la cr\u00e9atinine et NFS, plaquettes, est \u00e0 r\u00e9aliser une fois par mois. Cette surveillance peut \u00eatre plus rapproch\u00e9e si des anomalies apparaissent. Un dosage de la TSH est n\u00e9cessaire du fait

de la fr\u00e9quence de l'hypothyro\u00efdie induite par les traitements anti-angiog\u00e9niques comme le sunitinib et le sorafenib [50].

Contre-indications \u00e0 la poursuite du traitement anti-angiog\u00e9nique

Inefficacit\u00e9 et toxicit\u00e9

Le traitement est interrompu chez un patient manifestement non-r\u00e9pondeur apr\u00e8s une p\u00e9riode suffisante d'\u00e9valuation, quelle que soit la tol\u00e9rance clinique ou biologique.

Toxicit\u00e9 intol\u00e9rable malgr\u00e9 une efficacit\u00e9 possible

Ces situations sont rares et doivent conduire \u00e0 l'arr\u00eat du traitement anti-angiog\u00e9nique. Il s'agit des complications suivantes :

- HTA maligne ;
- leuco-enc\u00e9phalopathie post\u00e9rieure ;

- micro-angiopathie thrombotique ;
- syndrome n\u00e9phrotique s\u00e9v\u00e8re mal tol\u00e9r\u00e9 cliniquement (hypotension s\u00e9v\u00e8re, patient confin\u00e9 au lit : avis n\u00e9phrologique d\u00e9terminant) ;
- insuffisance r\u00e9nale rapidement progressive s\u00e9v\u00e8re (avis n\u00e9phrologique d\u00e9terminant) ;
- pouss\u00e9e d'insuffisance cardiaque non contr\u00f4l\u00e9e (avis cardiologique d\u00e9terminant) ;
- accident vasculaire c\u00e9r\u00e9bral ;
- infarctus du myocarde (avis cardiologique d\u00e9terminant).

Conclusions et perspectives

Aujourd'hui, la balance b\u00e9n\u00e9fice/risque des traitements anti-angiog\u00e9niques est tr\u00e8s largement favorable chez les patients atteints d'un cancer avanc\u00e9 pour lequel un ou des m\u00e9dicaments anti-angiog\u00e9niques ont l'AMM. Ces r\u00e9sultats encourageants ont pouss\u00e9 \u00e0 \u00e9valuer de fa\u00e7on plus pr\u00e9coce les m\u00e9dicaments anti-angiog\u00e9niques au

stade adjuvant, avec l'espoir de permettre un allongement de l'espérance de vie des patients. La question de la gestion des effets secondaires apparaît cruciale au stade adjuvant. Le problème d'une toxicité à long terme après plusieurs années ou décennies peut se poser ainsi de manière accrue. Après obtention d'une réponse ou, mieux encore, lors d'une rémission de la maladie, un traitement de maintenance par un anti-angiogénique pourrait éviter ou ralentir une ré-évolution tumorale. Ces indications sont actuellement à l'étude. La balance bénéfique/risque pourrait s'inverser du fait du risque iatrogène de complications cardiovasculaires (HTA et complications cardio- et cérébro-vasculaires) et rénales en l'absence d'une prise en charge structurée et adaptée, idéalement dans le cadre d'une interaction entre médecin généraliste, néphrologue, cardiologue et oncologue, dans le cadre d'un véritable travail en réseau. Dans l'idéal, le laboratoire pharmaceutique qui met sur le marché le traitement anti-angiogénique utilisé devrait fournir un appareil d'ATM validé [46] et le carnet de suivi du patient afin de faire le lien entre les différents médecins du patient, notamment le médecin traitant, l'oncologue, le cardiologue et/ou le néphrologue. La survenue précoce d'une HTA et d'une protéinurie pourrait être un facteur prédictif simple d'activité anti-tumorale des anti-angiogéniques [51,52]. Il semble important de mettre en place des travaux prospectifs expérimentaux et cliniques, notamment des registres, afin de mieux évaluer la tolérance des médicaments anti-angiogéniques, identifier des marqueurs précoces d'efficacité et les classes thérapeutiques devant être privilégiées dans cette forme iatrogène d'HTA.

Liens d'intérêts : aucun

Références

1. Miles D. Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab. *Eur J Cancer* 2008 ; (suppl 6) : 29-39.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997 ; 386 : 671-4.
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews* 2004 ; 4 : 581-11.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N*

Engl J Med 2004 ; 350 : 2335-42.

5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-24.
6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-34.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma : Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP study). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : LBA1.
8. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50.
9. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
10. Rini BI, Rathmell WK. Biological aspects and binding strategies of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 741s-746s.
11. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003 ; 51 : 3-30.
12. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1011-27.
13. Ferrara N, Berber HN, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003 ; 9 : 669-76.
14. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998 ; 94 : 715-25.
15. Houck KA, Ferrara N, Winer J, et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991 ; 5 : 1806-14.
16. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 11947-54.
17. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 7788-95.
18. Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. New developments in multi-targeted therapy for patients with solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 37-48.
19. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4593-9.
20. Muller YA, Chen Y, Christinger HW, et al. VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface. *Structure* 1998 ; 6 : 1153-67.
21. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and

pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 671-80.

22. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase iii study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2013-9.
23. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (Folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1539-44.
24. Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC) : A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(Suppl 18S) : 4034a.
25. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1329-38.
26. George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of circulating biomarkers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 243s.
27. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
28. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 95-7.
29. Glusker P, Larry Recht L, Lane L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 980-1.
30. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003 ; 107 : 1359-65.
31. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
32. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hyper tension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1363-9.
33. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hyper-tension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-93.
34. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2184-91.
35. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : e23-e9.

Recommandations

36. Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O, Deray. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 241.
37. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-36.
38. Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J, et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF antibody treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007 ; 8 : 177-8.
39. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, et al. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1481-2.
40. Ayllon J, Janus N, Launay Vacher V, et al. *Proc Am Soc Clin Onc* 2008 Abstract N-16001 Vol 26
41. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 12605-8.
42. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine-kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 649-58.
43. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3362-71
44. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine-kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007 ; 370 : 2011
45. http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272459.
46. http://afssaps.sante.fr/htm/5/liste_tensio_1.htm.
47. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 461-70.
48. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
49. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1751-62.
50. Wolter P, Dumez H, Schoffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1580.
51. Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1117.
52. van Heeckeren WJ. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling : clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker ? *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2993-5.
53. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
54. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 2278-9.
55. Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T, Monk JP, Rovin BH. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 ; 3 : 287-93.
56. Barakat RK, Singh N, Lal R, Verani RR, Finkel KW, Foringer JR. Interstitial nephritis secondary to bevacizumab treatment in metastatic leiomyosarcoma. *Ann Pharmacother* 2007 ; 41 : 707-10.
57. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine-kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 25-35.
58. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2505-12.
59. Sun S, Schiller JH. Angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 62 : 93-104.
60. Rugo HS, Herbst RS, Liu G et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors : pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5474-83.
61. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 117-23.