



Risque vasculaire des médicaments anti-angiogéniques et athérome

François Goldwasser

Centre d'Etudes et de Recours sur les Inhibiteurs de l'Angiogenèse (CERIA), Groupe hospitalier Cochin, Paris
francois.goldwasser@cch.aphp.fr

Une des conséquences, dans notre pratique clinique, est de devoir traiter des patients qui ont, de manière concomitante, une maladie athéromateuse, éventuellement déjà associée à des complications cliniques, et un cancer pouvant justifier une prescription de médicaments anti-angiogéniques. Or, l'administration d'un médicament anti-angiogénique expose à des complications vasculaires et notre hypothèse est que ce risque est directement lié à la sévérité de la maladie athéromateuse.

L'analyse du terrain cardiovasculaire a été superficielle au cours des essais de phase III testant l'efficacité des anti-angiogéniques en cancérologie. Leur objectif était d'évaluer l'existence d'un gain en survie et les données concernant l'état cardiovasculaire étaient très limitées. Il apparaît rétrospectivement que les complications artérielles sont plus fréquentes chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, et chez le sujet ayant des antécédents cardiaques que chez celui qui n'en a pas. Cette première description, grossière, correspond très probablement à décrire en fait « l'âge des artères » du patient. Au sein du CERIA, nous avons étudié prospectivement la relation entre administration d'un médicament anti-angiogénique et survenue d'une complication artérielle, de type HTA, ou d'une complication aiguë telle que la leuco-encéphalopathie postérieure réversible ou un accident cardiaque ou vasculaire cérébral. Nos travaux préliminaires ont mis en évidence que :

- les médicaments anti-angiogéniques sont susceptibles de faciliter des embols de cholestérol, voire des décollements de plaques instables d'athérome, celles-ci ayant une néovascularisation susceptible d'être modifiée par le traitement. La survenue d'une HTA précoce, associée à une hyperéosinophilie, et/ou des lésions cutanées distales et/ou des anomalies du fond d'œil, doit faire évoquer des embols de cholestérol favorisés par le traitement anti-angiogénique [1]. Un décollement de plaque est possible sous traitement, comme nous l'avons déjà mis en évidence chez un patient présentant un tableau clinique d'infarctus mésentérique, consécutif à

Les médicaments anti-angiogéniques sont une nouvelle classe thérapeutique d'agents anti-tumoraux, d'efficacité remarquable dans une large variété de cancers métastatiques. Ils ont une efficacité dans les cancers les plus fréquents : cancers du sein, du côlon-rectum, du poumon. Ils ont également une efficacité majeure dans des maladies réfractaires à la chimiothérapie cytotoxique ou peu chimiosensibles : cancers du rein, tumeurs endocrines bien différenciées digestives, paragangliomes, cancers différenciés de la thyroïde. Ceci illustre un changement de paradigme dans l'approche thérapeutique des cancers.

Autrefois, le cancer était défini comme une prolifération incontrôlée, la réponse thérapeutique logique devait être un anti-mitotique. Dans les années 1980, le cancer fut défini comme une accumulation de mutations somatiques. La réponse thérapeutique fut alors d'associer les cytotoxiques pour surmonter des résistances, le modèle de chimiorésistance de Goldie et Coldman faisant écho aux mécanismes génétiques de résistance bactérienne. Lorsque les mêmes altérations moléculaires furent mises en évidence dans la carcinogénèse et dans les mécanismes de résistance aux cytotoxiques, la nécessité de développer des thérapies ciblées s'imposa dans les années 1990. Cette approche marqua de manière concomitante l'abandon des stratégies de chimiothérapies à hautes doses. Il fallait développer des médicaments agissant sur les altérations moléculaires directement en cause ou vitales, dans le processus

malin. Tandis que de nouvelles thérapies ciblées sont envisageables, en particulier dans les sarcomes, et plus généralement lorsque le processus tumoral est lié à peu d'événements moléculaires, une autre approche a montré son intérêt en clinique : abandonner la cible au sein de la cellule cancéreuse, trop complexe et de comportement trop aléatoire et trop changeant, pour s'attaquer à l'environnement tumoral. Les médicaments anti-angiogéniques ne sont pas des thérapies ciblées : il n'existe pas de relation pour le moment entre une cible identifiée avant le traitement et l'efficacité du traitement, rendant possible d'individualiser celui-ci. C'est la raison de l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-VEGF, dans des cancers biologiquement aussi éloignés que le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer pulmonaire non à petites cellules, le cancer du rein. Après la néo-angiogenèse, dont la régulation nous est encore largement inconnue, d'autres actions thérapeutiques peuvent viser les relations hôte-tumeur dans l'avenir.

Passer du « zoom » de l'analyse clinique à l'analyse moléculaire puis du « travelling arrière » des anomalies moléculaires vers les anomalies du mode de vie, nous amène à étudier le « terrain » du malade atteint de cancer. Les pathologies malignes épithéliales pourraient être l'expression de la souffrance épithéliale en réaction aux mêmes agressions que la souffrance endothéliale qui aboutit à l'athérome. Les mêmes causes favorisent athérome et cancer : tabagisme, sédentarité, syndrome métabolique...

une migration de plaque d'athérome à partir de l'artère mésentérique supérieure [2] ;

- les médicaments anti-angiogéniques peuvent également induire une leuco-encéphalopathie postérieure réversible, en particulier en cas de haut risque d'ischémie dans le territoire postérieur. Nous avons observé cette complication aiguë sur des terrains vasculaires favorisants : patient jeune mais atteint d'un diabète insulino-dépendant ancien, femme octogénaire... Les anti-angiogéniques de type « inhibiteurs de tyrosine kinase » peuvent améliorer le diabète à sa phase précoce, en réduisant l'apoptose des cellules bêta des îlots de Langerhans et en réduisant l'insulinorésistance [3-5]. En revanche, en cas de diabète ancien avec atteinte micro-angiopathique, l'administration d'un médicament anti-angiogénique favorise l'aggravation de l'atteinte micro-vasculaire et peut aboutir à des catastrophes (gangrène aiguë, etc.) [6].

Dans le cadre du CERIA, nous évaluons prospectivement, à partir du scanner thoraco-abdomino-pelvien utilisé par le cancérologue pour le bilan d'extension, si les plaques d'athérome présentes corrélaient avec la survenue d'une complication aiguë vasculaire. Plusieurs années seront nécessaires avant de disposer d'une conclusion car les événements vasculaires aigus sont heureusement rares. Les résultats préliminaires suggèrent que les calcifications isolées de l'aorte ne sont pas associées à un risque accru tandis que des calcifications des branches de l'aorte témoignent d'une maladie athéromateuse plus sévère et pourraient être associées à un risque vasculaire accru pour ces médicaments. Une autre étude vise à étudier le caractère actif et instable de plaques d'athérome par scintigraphie au 18-FDG et leur relation avec ces complications. En attendant de disposer des résultats de ces études, on peut conseiller aux cliniciens de :

- évaluer l'ancienneté et le caractère stable ou non des pathologies cardiovasculaires du patient ;
- évaluer leur retentissement rénal [7] et ophtalmique dans le cas du diabétique ancien ;
- ne pas arrêter les traitements hypolipémiants et anti-agrégants plaquettaires, sans avis cardiologique, en raison du risque de déstabilisation de plaque chez les patients athéromateux.

Références

1. Mir O, et al. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 85-6.
2. Ropert S, et al. *Invest New Drugs* 2010 : sous presse.
3. Veneri D, et al. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1049-50.
4. Billemont B, et al. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 1380-2.
5. Templeton A, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 824-5.
6. Guenova E, et al. *Arch Dermatol* 2008 ; 144 : 1081-2.
7. Izzedine H, et al. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 439-48.

Programme Roche



Bourses de recherche 2010

ANGIOGENÈSE et TUMEURS

3 bourses de recherche de 40 000 €

Règlement et renseignements : Les dossiers de candidature et le règlement complet sont à retirer auprès du laboratoire Roche : Roche S.A.S. - Oncologie - **Pauline Porte** 52 Bd du Parc - 92 521 NEUILLY-sur-SEINE Cedex pauline.porte@roche.com - Ou sur le site : www.roche.fr - **PI@nète Cancéro, Bourse Roche**

Recherche FONDAMENTALE

La bourse est ouverte à toute personne ou à toute équipe de recherche en biologie fondamentale. Les travaux doivent porter sur des aspects cognitifs ou à visée thérapeutique de l'angiogenèse tumorale en oncologie-hématologie.

Recherche TRANSLATIONNELLE

La bourse est ouverte à toute personne ou à toute équipe de recherche en biologie translationnelle. Les travaux doivent porter sur la pertinence d'une hypothèse biologique pour le diagnostic, le pronostic, le traitement, la prévention ou l'analyse du risque de cancer et/ou la détermination des bases biologiques d'une observation faite en clinique ou dans une population. L'application devra concerner les tumeurs digestives, pulmonaires, mammaires, rénales ou cérébrales, exclusivement.

Recherche CLINIQUE

La bourse est ouverte à toute équipe clinique, de préférence multidisciplinaire, investie dans les pathologies tumorales. Les travaux doivent porter sur une évaluation, une validation ou une mise à disposition de techniques ou d'approches thérapeutiques dans le domaine de l'angiogenèse. L'application devra concerner les tumeurs digestives, pulmonaires, mammaires, rénales ou cérébrales, exclusivement.

Date limite de retour des dossiers : 30 novembre 2010
Remise des prix aux trois projets retenus : mars 2011

Roche 52, Bd du Parc Tél. : 01 46 40 50 00
92521 Neuilly-sur-Seine cedex Fax : 01 46 40 52 83
www.roche.fr