

Effets vasculaires et rénaux des traitements anti angiogéniques

Antiangiogenic therapy : renal and vascular effect

A. Taleb, Y. Djebbar, A. Bachir Cherif

Service de médecine interne CHU Blida. Faculté de Médecine. Université Blida 1.

RÉSUMÉ

La toxicité rénale des molécules anti-VEGF est classe-dépendante, dose-dépendante et additive. Elle inclut une hypertension artérielle (HTA), une protéinurie, parfois une insuffisance rénale et des atteintes parenchymateuses rénales de type micro angiopathie thrombotique, glomérulopathie et néphropathie interstitielle.

Le dépistage et le traitement d'une HTA (mesure ambulatoire), de la protéinurie (par bandelette urinaire) et de la fonction rénale (par mesure du débit de filtration glomérulaire) sont recommandés lors d'un traitement par anti- VEGF. Un traitement antihypertenseur doit être instauré dès le grade 2 de l'HTA : inhibiteur calcique dihydropyridique en cas d'HTA isolée, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en cas d'HTA associée à une protéinurie.

Une microangiopathie thrombotique doit être recherchée devant une HTA de grade supérieur à 2 et/ou une protéinurie supérieure à 2+.

Mots clés : Anti-VEGF – Hypertension – Protéinurie – Microangiopathie thrombotique

SUMMARY

Renal toxicity of anti-VEGF is a class-dependent, dose-dependent and additive side effect. It includes hypertension, proteinuria, renal insufficiency, sometimes thrombotic microangiopathy, glomerulopathy, and interstitial nephritis. Screening and treatment of hypertension (ambulatory measurement), proteinuria (urinary dipstick) and renal insufficiency (glomerular filtration rate) are recommended all through the period of anti- VEGF treatment. Antihypertensive treatment should be started whenever a grade 2 or higher hypertension is noted. Dihydropyridine calcium channel blockers or ACE inhibitors/sartans should be used in case of isolated hypertension or one associated with proteinuria, respectively. Thrombotic microangiopathy should be suspected whenever a grade 2 hypertension and/or proteinuria is found.

Keywords : VEGF targeted therapies – Hypertension – Proteinuria – Thrombotic microangiopathy

INTRODUCTION

Le développement de thérapies oncologiques spécifiques a permis de diminuer progressivement et significativement la morbi-mortalité globale. La chimiothérapie, et plus récemment les thérapies ciblées dont les anti angiogéniques peuvent s'accompagner d'effets secondaires à court et à long termes, et l'atteinte rénale est l'une des complications les plus fréquentes pouvant limiter significativement la qualité de vie mais aussi les options thérapeutiques (1)

Angiogenèse tumorale : Au premier stade de son développement, la tumeur puise son oxygène et ses nutriments par simple diffusion passive à partir des liquides interstitiels avoisinants. Lorsque la tumeur atteint un certain volume, ce processus ne suffit plus et l'angiogenèse est alors nécessaire pour une croissance continue, on a alors un basculement de l'équilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques. (2) L'angiogenèse tumorale est principalement induite par 3 facteurs : l'hypoxie, l'activation des facteurs oncogènes et l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Suite à l'activation de ces promoteurs de gènes, la cellule va surexprimer certains gènes et sécréter dans le milieu extérieur des facteurs de croissance dont les principaux sont : Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (3)

TOXICITE DES ANTIANGIOGENIQUES

LES MEDICAMENTS ANTIANGIOGENIQUES (Ac monoclonaux anti VEGF et anti récepteurs du VEGF) tel le Bévécizumab, fréquemment prescrits dans le traitement du cancer du côlon, du sein et de l'ovaire sont susceptibles de présenter des effets indésirables néphrologiques à type de protéinurie, d'insuffisance rénale et fréquemment d'hypertension artérielle mettant parfois en jeu le pronostic vital.(4,5) Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, la dose cumulée et la masse grasse. Parmi les toxicités rapportées, la plus sévère est la microangiopathie thrombotique[5,6] associant une hypertension artérielle, une protéinurie et souvent une hématurie avec atteinte extrarénale neurologique, digestive, cardiaque et pancréatique.

Les oncologues et les spécialistes médicaux sont de plus en plus sensibilisés à ces effets notamment en vue de leur prévention et de leur prise en charge afin qu'une grande partie des patients puissent bénéficier de cette nouvelle approche thérapeutique anticancéreuse.

1. L'hypertension artérielle : Dans la pratique médicale oncologique, l'HTA est habituelle et fréquente comme le rapportent deux études prospectives portant sur des patients antérieurement traités pour cancer avancé avant instauration de tout traitement par antiangiogénique avec une incidence de 28% [7] et 29%[8]. L'HTA est un effet indésirable thérapeutique additif classe et dose dépendant.(9)

L'incidence de l'HTA secondaire aux anti VEGF varie selon les études cliniques allant de 17 à 72% tout grade confondu et de 2 à 33% pour les grade 3 et 4. Le risque relatif de développer une HTA est chiffré de 7.5 avec le Bévécizumab

TABEAU 1 Incidence de l'hypertension artérielle sous anti-VEGF dans les études clinique

Agent	Auteur, année	Patients traités (n)	Incidence globale (%)	Incidence des grades ≥ 3 (%)	Incidence tous grades confondus dans le groupe contrôle (%)
Aflibercept	Tew, 2007	162	46	18	NA
Axitinib	Rugo, 2007	167	30	5	5
Bévécizumab	Hurwitz, 2004	790	22	11	8
Cédiranib	Hirte, 2008	49	73	33	Non disponible
Motésanib	Sherman, 2008	93	56	25	Non disponible
Pazopanib	Huston, 2007	161	37	8	Non disponible
Sorafénib	Escudier, 2007	902	17	4	2
Sunitinib	Motzer, 2007	735	24	8	1
Vandétanib	Arnold, 2007	106	21	2	9

Mécanisme

La régulation de la PA reste complexe sur le plan physiologique, et les mécanismes par lesquels les inhibiteurs de l'angiogenèse élèvent la PA chez l'homme demeurent indéterminés. Quelques évidences suggèrent 2 effets de l'inhibition de l'angiogenèse sur la vascularisation systémique contribuant à l'HTA : une augmentation du tonus vasculaire liée à une diminution de la production de NO et une augmentation des résistances vasculaires périphériques du fait d'une lésion des cellules endothéliales et de la dysfonction endothéliale qui en résulte (10)

Traitement

Le contrôle de la PA des patients recevant des thérapies antiangiogéniques

est important pour les raisons suivantes : des effets indésirables sérieux, qui ont été associés avec l'HTA mal contrôlée, peuvent être prévenus ou évités ; les anti-VEGF (par exemple, le sunitinib ou le sorafénib) peuvent entraîner une augmentation sévère de la PA dès les premières semaines de traitement, sans que l'on puisse prédire à l'heure actuelle le patient "cible" ; le contrôle tensionnel est le même que dans la population générale du fait du risque de mauvais pronostic cardio-vasculaire ; le cancer devenant une maladie chronique, un contrôle actif de l'HTA permet à ces patients de bénéficier du traitement antiangiogénique à doses efficaces et prolongées, ce qui rend possible un meilleur contrôle de la maladie cancéreuse

Ainsi, une évaluation du patient à risque de complications cardiovasculaires est nécessaire avant d'instaurer le traitement anti-VEGF :

- une automesure ambulatoire répétée de la PA
- l'établissement des facteurs de risque cardiovasculaire à savoir
 - L'âge > 55ans chez ♂ et > 65ans chez ♀
 - Tabagisme
 - Dyslipidémie
 - Glycémie à jeun > 1g/l (Diabète ou pré diabète)
 - Maladie cardiovasculaire familiale
 - Obésité abdominale
- examens biologiques orientés par l'examen clinique.

On peut ainsi stratifier les patients : faible risque (aucun facteur), risque moyen (1 facteur) et haut risque (≥ 2 facteurs).

Il est à considérer que le patient cancéreux est un patient à haut risque de complications cardiovasculaires. L'objectif tensionnel chez les patients sous anti-VEGF est une PA inférieure à 140/90 mmHg, dans le but d'éviter les effets indésirables toxiques d'une HTA mal contrôlée.

Monitoring de la pression artérielle durant la traitement anti VEGF :

Le « National Cancer Institute » recommande une surveillance hebdomadaire de la pression artérielle durant les premiers cycles du traitement, puis une surveillance toutes les deux à trois semaines.

Il s'agit d'une surveillance par automesure ambulatoire.

Le traitement antihypertenseur doit être instauré chez tous les patients ayant une augmentation de plus de 20mmHg, même si les chiffres de la pression artérielle restent dans les valeurs normales.

Prise en charge de l'hypertension artérielle induite par le traitement anti-VEGF

Cette prise en charge, qui doit être celle de tout patient hypertendu, présente cependant quelques particularités. Au vu de la physiopathologie de cette HTA, les médicaments producteurs de NO semblent être les plus adaptés. Par exemple, le contrôle tensionnel d'une HTA résistante sous dérivés nitrés a été rapporté.(11)

Une étude prospective montre l'efficacité d'un inhibiteur calcique utilisé en prophylaxie, et une autre étude, rétrospective, souligne le bénéfice d'un traitement par amlodipine 5 mg/j(12) ce qui laisse supposer qu'il y a un avantage thérapeutique à l'utilisation des inhibiteurs calciques dihydropyridiques. Cependant, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiques sont contre-indiqués (vérapamil, diltiazem).

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont des médicaments de choix en cas de protéinurie associée à l'HTA ou en cas de MAT.

Du fait d'un effet classe-dépendant de la PA, un arrêt transitoire et/ou une réduction de dose des médicaments antihypertenseurs peuvent être nécessaires en phase d'arrêt ou en cas de suspension du traitement anti- VEGF.

L'identification de facteurs cliniques ou biologiques corrélés à la résistance ou à la sensibilité de la tumeur aux antiangiogéniques est une des priorités de la recherche clinique des prochaines années. Il pourrait y avoir une relation entre l'efficacité des traitements antiangiogéniques et leur toxicité, en particulier la présence ou non d'HTA. Les modifications de la PA pourraient ainsi servir de nouveau marqueur clinique d'efficacité thérapeutique et correspondre à un objectif thérapeutique intermédiaire des antiangiogéniques. Ces données méritent d'être validées et confirmées sur un nombre de malades plus important et dans le cadre d'études prospectives.

2. La protéinurie

Comme l'HTA, la protéinurie est un effet indésirable additif classe et dose-dépendant (13)

L'incidence de la protéinurie tous grades confondus varie de 8 à 52,6 % (13) et

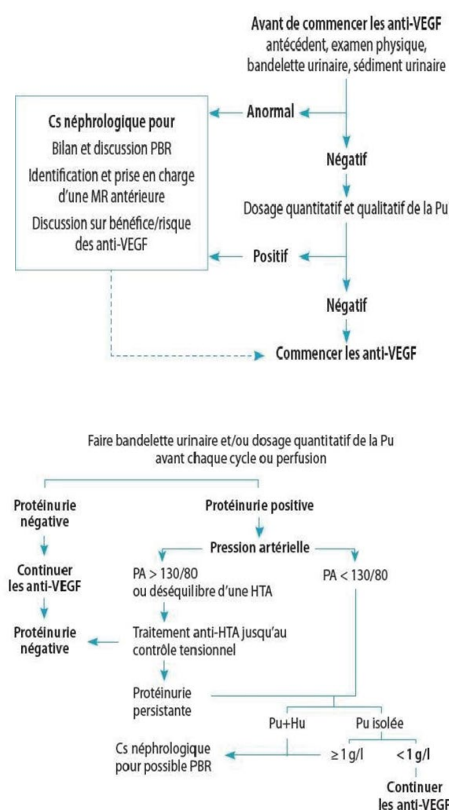
celle des grades 3/4 est inférieure ou égale à 3 %. L'analyse de la protéinurie lors des essais cliniques a été moins rigoureuse, et sa survenue a parfois été mise en relation avec l'importance de l'HTA. Une analyse des données relatives à 1 850 patients inclus dans 7 essais utilisant le bévécizumab montre une augmentation du risque de protéinurie (RR = 1,4 pour les doses faibles ; RR = 2,2 pour les doses fortes) (13).

Un algorithme (schéma) est proposé à titre d'exemple de prise en charge d'une protéinurie sous anti-VEGF.

TABEAU 2 Incidence de l'hypertension artérielle sous anti-VEGF dans les études clinique

Grade	Protéinurie
1	Bandelette urinaire 1+, protéinurie < 1g/24h
2	Bandelette urinaire 2+, protéinurie entre 1 et 3.4g/24h
3	Protéinurie > 3.5g/24
4	Syndrome néphrotique

FIGURE 1 Algorithme de prise en charge de la protéinurie sous anti VEGF d'après Izzedine H et al. EJC 2010



Mécanisme

Le VEGF est physiologiquement exprimé au niveau du podocyte, alors que ses récepteurs R1 et R2 sont exprimés au niveau des cellules endothéliales glomérulaires. Les études portant sur l'animal et l'homme suggèrent qu'une expression adaptée du VEGF est nécessaire au maintien de la structure et des fonctions du glomérule rénal. Un des mécanismes de la protéinurie induite par les anti- VEGF est la sous-expression podocytaire et endothéliale des protéines de jonction, en relation avec un défaut ou une surexpression du VEGF. La sur- ou sous-expression du VEGF expose au développement d'une glomérulopathie. Par exemple, un taux élevé de récepteur soluble R1 du VEGF est prédictif du développement d'une pré-éclampsie avec protéinurie et HTA. La sous-expression ou une expression hétérozygote podocytaire du VEGF conduit à une endothéliose avec dépôts hyalins accompagnés d'un syndrome néphrotique tel que retrouvé au cours de la pré-éclampsie.

À l'opposé, l'hyperexpression podocytaire du VEGF entraîne également l'apparition d'une protéinurie secondaire à une forme collapsante du floculus. Ainsi,

une expression optimale du VEGF, ni trop importante ni trop faible, est essentielle pour maintenir la structure et les fonctions du glomérule normal(13). Différents types de glomérulopathie ont été rapportés au cours des traitements anti-VEGF : lésions glomérulaires minimes, glomérulopathie collapsante, à dépôts mésangiaux d'IgA, membranoproliférative et extracapillaire. (14)

3. L'insuffisance rénale

Peu de données sont disponibles quant à la dégradation de la fonction rénale au cours des traitements anti-VEGF, notamment pour les patients ayant déjà subi une néphrectomie préalable. Une étude rétrospective incluant 40 patients traités par sunitinib (38 %) et sorafénib (62 %) pour un cancer du rein métastatique rapporte une dégradation de la fonction rénale (définie par une augmentation de la créatininémie de plus de 20 % de la valeur basale) chez environ 50 % des patients(15). X. Zhu et al. rapportent que le RR d'élévation de la créatinine sous sunitinib est de 1,32 (65,6 % des patients néphrectomisés pour un cancer du rein métastatique). Cette dégradation de la fonction rénale semble être plus marquée au cours du traitement par le sunitinib, selon une étude incluant 73 patients (sunitinib [52 patients], débit de filtration glomérulaire [DFG] de $-2,09$ ml/mn/an, versus sorafénib [15 patients], DFG de $-0,73$ ml/mn/an). Ce déclin de la fonction rénale est plus marqué chez les patients hypertendus (HTA denovo ou exacerbation d'une HTA préexistante).

Il est donc nécessaire de rechercher des signes de gravité immédiate tels que les troubles ioniques ou une surcharge pulmonaire.

De principe, on recherchera une cause obstructive (échographie rénale) en relation ou non avec la pathologie tumorale. On éliminera une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de diarrhée et vomissements avec recherche de signes de déshydratation extracellulaire (pression artérielle, protidémie, hématoците, ionogramme sanguin et urinaire)

4. La microangiopathie thrombotique

Une vingtaine de cas de MAT rénale à la suite de traitements par bécacizumab, sunitinib et VEGF Trap ont été rapportés dans la littérature. Seuls 50 % d'entre eux ont présenté les stigmates hématologiques de la MAT. La survenue d'une HTA et d'une protéinurie sous traitement antiangiogénique doit faire rechercher une glomérulopathie et/ou une MAT (doser l'hémoglobine, les plaquettes, le LDH-cholestérol, l'haptoglobine, rechercher des schizocytes, etc.). Selon les cas, une ponction-biopsie rénale peut être discutée avec le néphrologue. La

MAT semble être en rapport avec une anomalie génétique ou pharmacologique de la fonction du VEGF podocytaire chez les patients traités par bécacizumab, selon ce qu'ont rapporté V. Eremina et al.

La survenue d'une MAT sous anti-VEGF entraîne le plus souvent un arrêt de la thérapie antiangiogénique. Le traitement optimal n'est pas établi.(16)

CONCLUSION

La surveillance de la PA et de la protéinurie est importante voire nécessaire avant, pendant et après le traitement par molécules antiangiogéniques. Une introduction des traitements antihypertenseurs de façon proactive, voire prophylactique, peut permettre d'éviter un arrêt temporaire du traitement

RÉFÉRENCES

- Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Nephrol Ther.* 2008;4:602-15.
- Journal de Radiologie Volume 85, Issue 9, September 2004, Page 1375
- VEGF et angiogenèse tumorale. <http://www.illustrationmedicale.fr/biologie.php?action=afficheFolio&id=42&idGal=3>, consulté le 30 Mai 2014
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 ;49(2) :186-93.
- Frangie C, Leflaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti VEGF antibody treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007 ;8(2) :177-8
- Bollee G, Patey...
- Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6250-7.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370 (9604):2011-9.
- Deray G, Janus N, Aloy B, Launay-Vacher V. Renovascular effects of antiangiogenic drugs. *Bull Cancer.* 2016;103:662-6.
- 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(5):927-34.
- Dirix L, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2007;18:1121-2.
- Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6152-9.
- Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):203-18.
- Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):203-18.
- Onco-urologie - Vol. II - n° 1 - janvier-février-mars 2011
- Izzedine H. Anti-VEGF cancer therapy in nephrology practice. *Int J Nephrol.* 2014;2014:143426.