

Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : Recommandations Françaises pour la Pratique

(Société de Néphrologie, Société Française d'Hypertension Artérielle, Association Pédagogique Nationale des Enseignants de Thérapeutique et Fédération Francophone de Cancérologie Digestive)

Jean-Michel Halimi, Michel Azizi, Guillaume Bobrie, Olivier Bouché, Gilbert Deray, Gaetan des Guetz, Thierry Lecomte, Bernard Levy, Jean-Jacques Mourad, Dominique Nochy, Stéphane Oudard, Philippe Rieu, Dil Sahali

Affiliations

Michel Azizi, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, CIC INSERM, Paris

Guillaume Bobrie, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris

Olivier Bouché, CHU Reims, Reims

Gilbert Deray, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Gaetan des Guetz, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris XIII, Bobigny.

Jean-Michel Halimi, CHU Tours, Université François Rabelais, Tours

Thierry Lecomte, CHU Tours, Université François Rabelais, Tours

Bernard Levy, Hôpital Lariboisière APHP, INSERM, Paris

Jean-Jacques Mourad, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris XIII, Bobigny.

Dominique Nochy, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Stéphane Oudard, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Philippe Rieu, CHU Reims, Reims

Dil Sahali, Hôpital Henri Mondor, APHP, INSERM, Créteil

Correspondance

Pr Jean-Michel Halimi

Service de Néphrologie-Immunologie Clinique

2, Bd Tonnellé 37044 Tours cedex

Tel : 0247473746

Fax : 0247473802

Email : halimi@med.univ-tours.fr

Abstract

Angiogenesis inhibitor drugs (bevacizumab, sunitinib, sorafénib,...) are now widely used for treatment of cancers, including colorectal, advanced renal cell and hepatocellular carcinomas, breast cancer). Vascular and renal side-effects of the drugs are not well known.

Hypertension is one of the most common side effects. Incidence of hypertension may be different among angiogenesis inhibitors, and seems dose-depend. Arterial pressure can usually be controlled with anti-hypertensive medications, and treatment with angiogenesis inhibitors can be continued in most cases; however, serious hypertension-induced side effects were reported included malignant hypertension, stroke and reversible posterior leucoencephalopathy. Renal damage is infrequently reported: usually reversible mild or moderate proteinuria and in some rare cases nephritic syndrome, acute renal dysfunction, proliferative or collapsing glomerulonephritis, interstitial nephritis and thrombotic microangiopathy. Prolongation of the QT interval, congestive heart failure and left ventricular dysfunction have been reported in patients using tinibs.

In the present guidelines, we recommend: 1) before the 1st administration of angiogenesis inhibitors: giving acute IV or oral anti-hypertensive medications in a patient with arterial pressure must be avoided; postponing the administration because of hypertension is not recommended; 2) initial work-up should include ambulatory measurement of arterial pressure (by the general practitioner or by the patient using home blood pressure (3 times in the morning and in the evening during 3 consecutive days) with a validated (cf: <http://afssaps.sante.fr/>) upper arm device: ideally, this device should be financed and provided by the pharmaceutical companies marketing the angiogenesis inhibitor drugs. Using 24-hour ambulatory blood pressure measurement is optional; 3) Urine dipstick (and quantification is positive) and estimated glomerular filtration rate (using abbreviated MDRD rather than Cockcroft-Gault formula) must be performed before treatment and regularly during follow-up; 4) Therapeutic management must be done in accordance with national or international guidelines (in France: <http://www.has-sante.fr/>); 5) Optimal care is best achieved within a network of professionals including general practitioners, oncologists, cardiologists and nephrologists.

Résumé

Les médicaments anti-angiogéniques (médicaments anti-VEGF sur le marché : bévacicumab (Avastin®), sunitinib (Sutent®), sorafénib (Néxevar)) sont de plus en plus utilisés dans le traitement de certains cancers (côlon, sein, poumon, foie et rein). Leurs effets secondaires sont mal connus des médecins.

L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet indésirable le plus fréquent. Son incidence dépend de la définition de la molécule et la dose. Elle est généralement contrôlable par les traitements antihypertenseurs et compromet rarement la poursuite du traitement. Plus rarement, elle peut avoir des conséquences graves (HTA maligne, leucoencéphalopathie postérieure réversible, accident vasculaire cérébral,...). Des atteintes rénales sont moins fréquentes : protéinurie modérée le plus souvent, réversible, et plus rarement, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, glomérulopathie proliférative, néphrite interstitielle et micro-angiopathie thrombotique. Allongement de l'espace QT et insuffisance cardiaque ont été observés avec des tinibs.

Sur le plan thérapeutique : 1) Avant l'administration d'une 1^{re} dose d'un traitement anti-angiogénique, il ne faut pas retarder l'administration d'une 1^{re} dose ou administrer un traitement anti-hypertenseur en raison d'une PA élevée; 2) Le bilan initial comporte une mesure de la PA réalisée avec un appareil de mesure validé soit par le médecin traitant, soit au mieux en automesure tensionnelle (« Règle des 3 », <http://www.has-sante.fr>) soit en mesure ambulatoire de la PA, (appareil de mesure huméral validé (liste: <http://afssaps.sante.fr/>); 3) La bandelette urinaire (et le cas échéant, quantification de la protéinurie), l'estimation de la fonction rénale (formule de MDRD simplifiée plutôt que Cockcroft et Gault) doivent être fait avant traitement et au cours du suivi ; 4) La prise en charge thérapeutique se fait conformément aux recommandations (HAS HTA 2005 : <http://www.has-sante.fr/>) ; 5) La surveillance et la prise en charge thérapeutique se feront au mieux dans le cadre d'un travail en réseau comprenant médecin généraliste, oncologue, cardiologue et néphrologue.

Mots clés

Médicaments anti-angiogéniques, hypertension, protéinurie, iatrogénie, thérapeutique, cancer, vaisseaux, VEGF, rein.

Key words

Anti-angiogenic drugs, hypertension, proteinuria, side effects, treatments, cancer, vessels, VEGF, safety, kidney.

Utilisation des médicaments anti-angiogéniques en oncologie

1. Généralités

L'arsenal thérapeutique des cancers les plus communs (cancers du côlon, du sein, du poumon, du foie et du rein) s'est récemment enrichi d'une nouvelle classe thérapeutique dite des « anti-angiogéniques ». Celle-ci est l'aboutissement d'une meilleure connaissance de la croissance tumorale qui requiert le développement d'un réseau de néo-vaisseaux. La néo-angiogenèse tumorale est un processus complexe impliquant un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) principalement) et les facteurs anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine et thrombospondine) à la faveur des premiers (2). Le facteur de croissance VEGF et ses récepteurs (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) sont des facteurs de survie des cellules endothéliales indispensables à la néo-angiogenèse tumorale (3).

Les médicaments anti-angiogéniques actuellement disponibles sur le marché sont le bevacizumab (Avastin[®]), le sunitinib (Sutent[®]) et le sorafénib (Nexavar[®]). Le mécanisme d'action anti-angiogénique principal de ces trois médicaments est une inhibition pharmacologique de la voie du VEGF, utilisés à présent chez les patients atteints d'un cancer avancé du côlon, du rein, du foie, du sein ou du poumon (4-10).

En France, en 2000, le nombre cumulé de nouveaux cas de cancer du côlon, du rectum, du foie, du sein, du poumon et du rein était estimé pour les deux sexes à environ 121000 soit environ 40 % de l'ensemble des cancers (11). A titre d'exemple pour le cancer colorectal avancé en France, la population cible du bevacizumab dans le cadre de l'AMM actuelle est d'environ 18000 nouveaux patients par an.

Le profil de tolérance des anti-angiogéniques présente comme caractéristique commune une toxicité vasculaire et rénale (cf infra).

2. La voie du VEGF

Le VEGF (dénomination courante du VEGF-A) appartient à une famille de facteurs de croissances angiogéniques (12,13). Le signal induit par le VEGF a un rôle important dans la physiologie de l'angiogenèse de même que dans la néo-angiogenèse associée à la croissance tumorale car il est indispensable à la survie, à la migration et à la croissance des cellules endothéliales. Au cours de la néo-angiogenèse tumorale, le VEGF est produit essentiellement par les cellules tumorales mais également par le stroma péri-tumoral (14). Quatre principales

isoformes de 121, 165, 189 et 206 acides aminés du VEGF, produites par épissage alternatif des 8 exons du gène VEGF, ont été identifiées (15,16). L'isoforme « native » prédominante VEGF165 est surexprimée dans la plupart des tumeurs solides (12). Elle existe sous forme soluble ou fixée à la matrice extra-cellulaire (17). Toutes les isoformes du VEGF interagissent avec deux types de récepteurs transmembranaires (VEGFR-1 et VEGFR-2) et certaines isoformes du VEGF avec une famille de co-récepteurs (les neuropilines : NRP1 et NRP2) (3,12,13). Les récepteurs VEGFR-1 et -2 sont présents à la surface des cellules endothéliales ainsi qu'à la surface des précurseurs hématopoïétiques des cellules endothéliales. L'activation des cascades de transduction est initiée par la liaison du VEGF à son récepteur, ce qui induit un phénomène de dimérisation du récepteur suivie d'une autophosphorylation activatrice de l'activité catalytique tyrosine kinase. VEGFR-2 est exprimé de façon ubiquitaire dans toutes les cellules endothéliales, alors que l'expression de VEGFR-1 dans les cellules endothéliales varie en fonction du type de lit vasculaire. Le VEGFR-3 est spécifique des cellules endothéliales lymphatiques. Les récepteurs du VEGF sont également exprimés dans les cellules tumorales formant ainsi un système de boucle autocrine VEGF/VEGFR (12). Activées par le VEGF, les cellules endothéliales synthétisent plusieurs types d'enzymes et de protéines qui dégradent la matrice extracellulaire, facilitant ainsi la migration et l'invasion des cellules endothéliales vers les tissus cibles. Le VEGF est par ailleurs un puissant facteur d'augmentation de la perméabilité vasculaire agissant principalement au niveau de la micro-vascularisation. Il influe aussi sur l'expression des molécules d'adhésion associées à l'endothélium et stimule fortement la NO synthase.

3. Inhibiteurs pharmacologiques de la voie du VEGF

Les deux approches pharmacologiques actuellement présentes sur le marché pour inhiber la voie du VEGF sont, d'une part un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A, le bevacizumab, et d'autre part des petites molécules inhibitrices de la fonction tyrosine kinase des récepteurs du VEGF (ITK) telles que le sunitinib et le sorafénib (10). Les anticorps monoclonaux sont très spécifiques d'un épitope présent sur la cible et interagissent uniquement avec des cibles extracellulaires alors que les petites molécules interagissent avec plusieurs cibles intracellulaires de façon moins sélective. De nombreux ITK anti-angiogéniques (AZD2171, axitinib, ...) sont également en développement, dont certaines à des stades avancés (18).

D'autres biomédicaments anti-VEGF sont actuellement en développement tel que le VEGF-TRAP qui est protéine de fusion comprenant deux fragments Fab anti-VEGF et les molécules

aptamères (oligonucléotides capable de se lier au VEGF et se comporter comme des anticorps non-immunogènes) (10).

3.1 Le bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF de type IgG1 qui se lie sélectivement au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique (19). Il a une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, avec pour conséquence une inhibition de la liaison du VEGF à ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales (20). L'inhibition de la prolifération endothéliale par le bevacizumab bloque le phénomène de néo-vascularisation nécessaire à la croissance et à la dissémination tumorale. Le bevacizumab a un effet additif, voir synergique, avec les médicaments cytotoxiques « classiques » (21). D'un point de vue pharmacocinétique, la demi-vie sanguine du bevacizumab est de l'ordre de 17-21 jours et il existe une variabilité inter-individuelle de l'exposition des patients au bevacizumab.

Dans le traitement de 1^{ère} et 2^e ligne du cancer colorectal métastatique : un bénéfice est apporté par l'adjonction de bevacizumab à un schéma de chimiothérapie cytotoxique de référence (5-FU seul, associations 5-FU/irinotécan et 5-FU/oxaliplatine) (4,22). L'étude pivot dans cette indication est une étude de phase III randomisée, contrôlée en double aveugle qui a comparé le schéma de chimiothérapie IFL (Irinotécan + 5-FU en bolus + acide folinique) associé au bevacizumab *versus* IFL seul en 1^{ère} ligne de traitement du cancer colorectal métastatique (4). La médiane de survie globale était significativement meilleure dans le bras avec le bevacizumab (20,3 mois *versus* 15,6 mois) de même que le taux de réponse objective (44,8 % *versus* 34,8 %) et la médiane de survie sans progression (10,6 mois *versus* 6,2 mois). La FDA a approuvé le bevacizumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. En France, l'utilisation du bevacizumab semble bénéfique en traitement de 1^{ère} ou de 2^e ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en association à différentes chimiothérapies (en 1^{ère} ligne : 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan ; en 2^e ligne : FOLFOX (5-FU + oxaliplatine) chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab en 1^{ère} ligne (23) ; pro-drogues orales du 5-FU : capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) (24) ou à l'oxaliplatine (XELOX) (22).

Dans le traitement de 1^{ère} ligne de l'adénocarcinome pulmonaire avancé : l'ajout de bevacizumab à l'association paclitaxel-carboplatine augmente significativement le taux de

réponse (35 % *versus* 15 %), la survie sans progression (médiane de 6,2 mois *versus* 4,5 mois) et la survie globale (médiane de 12,3 mois *versus* 10,3 mois) (8).

Dans le traitement du cancer du sein avancé : l'ajout de bevacizumab à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par paclitaxel augmente significativement la survie sans progression (médiane de 11,8 mois *versus* 5,9 mois) mais pas la survie globale (médiane de 26,7 mois *versus* 25,2 mois) (9).

Dans le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) avancé : le bevacizumab en association avec l'Interféron-alpha 2a a été évalué. Le bevacizumab associé à l'interféron-alpha 2a augmente significativement la survie sans progression (médiane de 10,2 mois *versus* 5,4 mois) (22).

3.2 Le sorafénib et le sunitinib

Le sorafénib est un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase dont les principales cibles sont VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β (platelet derived growth factor receptor), FLT3 (fms-related tyrosine kinase 3) RAF, BRAF, et KIT (stem-cell growth factor receptor) (18). Il est actuellement indiqué dans le traitement des cancers avancés du rein et du foie (6,7). Dans le traitement de 2^{ème} ligne du CRCC avancé, un bénéfice est apporté par le sorafénib en monothérapie *versus* un placebo en termes de survie globale (médiane de 19,3 mois *versus* 15,9 mois) et de survie sans progression (médiane de 5,5 mois *versus* 2,8 mois) (6). Le sorafénib est le 1^{er} médicament à obtenir une AMM dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé, suite aux résultats de l'étude SHARP (médiane de survie globale de 10,7 mois *versus* 7,9 mois ; médiane de survie sans progression de 5,5 mois dans le bras sorafénib *versus* 2,8 mois) (7).

Le sunitinib est également un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase dont les principales cibles sont identiques à celles du sorafénib auxquelles s'ajoutent CSF1R (*colony-stimulating factor 1 receptor*) (10). Il est indiqué comme traitement du CRCC avancé et après échec ou intolérance de l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives (5,25). Dans le traitement de 1^{ère} ligne du CRCC avancé, le sunitinib comparé à l'interféron-alpha augmente significativement le taux de réponse objective (31 % *versus* 6 %) et la survie sans progression (médiane de 11 mois *versus* 5 mois) et la survie globale (médiane de 26,4 mois *versus* 21,8 mois) (5). Une étude de phase II récente suggère une efficacité du sunitinib après échec du bevacizumab dans cette indication (26).

4. Manifestations vasculaires et rénales des anti-angiogéniques

4.1. Evaluation des effets vasculaires et rénaux : classification utilisée en oncologie

Les anti-angiogéniques, quelle que soit la sous-classe à laquelle ils appartiennent, présentent des profils de tolérance vasculaire et néphrologique communs caractérisés par l'hypertension artérielle (HTA) et la 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 1) (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 les l'incidence et la sévérité des effets indésirables dans les essais thérapeutiques d'oncologie.

4.2. Effets secondaires vasculaires et rénaux : épidémiologie et physiopathologie

4.2.1. HTA

L'HTA est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par des anti-VEGF. Son incidence réelle n'est pas connue avec exactitude car la PA a été mesurée dans des conditions non optimales et car l'incidence de l'HTA a été rapportée selon les critères usuels de la classification NCI-CTCAE (Tableau 1) et non 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 anti-hypertenseur quel que soit le chiffre de pression artérielle (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 difficile le contrôle tensionnel des patients connus comme hypertendus. Cette HTA est dose-dépendante. Le tableau 2 résume 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 elle 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, leucoencéphalopathie 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-synthétase endothéliale et de la production de monoxyde d'azote (NO) (30). A ce jour, on considère que cette HTA iatrogène serait due à une inhibition de la NO synthase endothéliale avec une réduction 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 microvaisseaux et une augmentation de l'activité sympathique adrénergique (32).

4.2.2 Les 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 bevacizumab. Le taux de survenue d'une protéinurie liée à l'administration du bevacizumab varie entre 21% et 64% selon les études (33). Elle est le plus souvent sans conséquence sur la poursuite du traitement antiangiogénique et la fonction rénale. La protéinurie est aussi dépendante de la dose de bevacizumab (33). Une néphrectomie préalable pour CRCC ne semble pas augmenter l'incidence de la protéinurie ou de l'aggravation d'une protéinurie préexistante sous bevacizumab par rapport aux patients ayant un carcinome colique (ayant donc 2 reins) (33). L'incidence la protéinurie de grade 3 (> 3,5 g/jour) varie de 1,0 % à 6,5 % selon les études (4,8,9,22).

Le Tableau 2 résume les atteintes rénales observées chez les patients recevant des traitements anti-angiogéniques: syndrome néphrotique, insuffisance rénale aigue, glomérulopathies prolifératives et néphrites interstitielles ont aussi été décrites (34-36). Plusieurs cas de micro-angiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés sous bevacizumab et sunitinib (37-39). Il semble que le sunitinib est 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 essentiel dans le fonctionnement de l'endothélium fenestré des capillaires glomérulaires, via sa liaison avec ses récepteurs exprimés par 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 prééclampsie chez la femme où 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 extra-cellulaire mésangiale est oedémateuse, fibrillaire et s'accompagnant de la perte de noyaux mésangiaux. Les parois montrent des "double contours" avec espace clair et les lumières capillaires sont réduites (38-40) (Fig.1). Les lumières capillaires sont souvent congestives remplies d'hématies. On peut aussi observer des thrombi plaquettaires ou fibrineux obstruant les lumières capillaires ou les artérioles 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 (Fig 2) avec l'anti-VEGF montre des pédicelles isolés et la disparition des podocytes dans les zones de mésangiolyse chez un patient traité par anti-VEGF ayant développé un syndrome néphrotique.

4.2.2 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 grade 3-4 favorisée par la présence d'antécédents coronariens et d'une HTA (44). Une évaluation de la FEVG est ainsi recommandée tous les 2 cycles avec le sunitinib chez les patients présentant des co-morbidités cardiovasculaires (5).

Recommandations Françaises pour la pratique clinique

Les recommandations sont habituellement classées en grade 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 3).

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

Une première version de ces recommandations pour la pratique clinique a été adressée pour relecture aux membres du groupe de lecture qui a proposé des modifications au groupe de travail. Le groupe de travail a finalisé la version présente de ces recommandations.

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

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

1.1. Principes retenus

- a) Il n'y a pas lieu de retarder l'administration d'une 1^{re} 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)
- b) Un patient devant recevoir une 1^{re} 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.

c) Il n'y a pas lieu d'administrer un traitement anti-hypertenseur oral ou par voie veineuse avant administration d'un traitement anti-angiogénique, même si les chiffres de PA mesurés à cette occasion sont élevés.

d) Le patient devant recevoir une 1^{re} 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 4: Urgences hypertensives).

1.2. Le bilan initial doit comporter

1.2.1 Mesure de la PA (Fig. 3)

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
- soit par le médecin traitant qui communiquera les chiffres tensionnels, soit au mieux en automesure tensionnelle (AMT, selon la « Règle des 3, édictée par l'HAS (45) [3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 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 : elles 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 anti-hypertenseur doit être prescrit conformément aux recommandations de l'HAS, de préférence avant le démarrage du traitement anti-angiogénique (sans pour autant le retarder) (45).

1.2.2 Bandelette urinaire et protéinurie (Fig.4)

La réalisation d'une bandelette urinaire (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 1+ : 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 $\geq 2+$, une quantification doit être effectuée avant l'administration du traitement anti-angiogénique, au mieux sur les 1^{res} 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:

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

1.2.3 Créatininémie et estimation de débit de filtration glomérulaire(Fig.4)

Le débit de filtration glomérulaire doit être estimé par la formule du aMDRD (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) :

Âge en années, poids en kg, créatininémie en $\mu\text{mol/l}$:

eDFG (formule de Cockcroft et Gault) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatininémie}] \times K$

K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes

eDFG (formule du aMDRD) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge (ans)}^{-0,203}$ à multiplier par 0,742 chez la femme et par 1,212 chez le sujet à peau noire

- eDFG ≥ 60 ml/min : l'administration du traitement anti-angiogénique est faite sans avis néphrologique
- eDFG entre 30 et 60 ml/min : un avis néphrologique peut être demandé mais ne doit pas retarder l'administration du traitement anti-angiogénique

- eDFG < 30 ml/min : un avis néphrologique doit être obtenu avant l'administration du traitement anti-angiogénique.

1.2.4. 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.

2. Conduite à tenir pendant le suivi du traitement anti-angiogénique

2.1 Pression artérielle

2.1.1. Mesure de la PA et indication du traitement antihypertenseur (Fig.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 1 semaine, 2 semaines, 1 mois puis au moins tous les mois après le début du traitement par un anti-angiogénique.

2.1.2. 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, leucoencéphalopathie postérieure,...) 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 l'HAS (Fig. 5 et Fig.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 l'HAS en fonction du niveau tensionnel et de l'atteinte des organes cibles.

En l'absence de protéinurie >1 g/24h, les 5 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 et bêta-bloquants sont

utilisables. Néanmoins, la prescription des antihypertenseurs devra tenir compte des éléments suivants :

- Diurétiques thiazidiques ou de l'anse : surveillance du ionogramme sanguin notamment chez les patients ayant des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) ou recevant des médicaments (ex : cisplatine) pouvant modifier le 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.
- Béta-bloquants: surveillance ECG du PR et du QT, un allongement du PR ou du QT ayant été observé sous sunitinib.
- 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 > 1 g/jour (cf infra), l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2 est préférable en 1^{re} 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 débiter 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 (Fig.6). Une plurithérapie antihypertensive 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 thiazique 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 antihypertensive comportant un diurétique (> 140 et/ou 90 mmHg en mesure conventionnelle ou 135 et/ou 85 mmHg en automesure tensionnelle 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*).

2.2 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 2 cycles pour l'ECG (12 semaines) en cas de co-morbidités cardio-vasculaires. Un avis cardiologique doit être demandé au moindre doute sur une complication cardiaque.

2.3 Protéinurie

La recherche d'une protéinurie par BU est à effectuer 1 fois par mois (Fig.7).

Si la protéinurie à la BU est négative, trace ou 1 + : il n'est pas nécessaire d'effectuer une quantification systématique. Si la protéinurie à la BU indique 2 ou 3 croix, la quantification doit être faite (échantillon ou à défaut urines de 24 heures)

Si la protéinurie est < 1 (g/g de créatinine urinaire ou g/24h) : 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 l'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/24h) : 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 à visée anti-protéinurique doit être institué (IEC ou ARA2 en première intention) et doit être optimisé pour obtenir le contrôle tensionnel (< 130/80 mmHg en mesure conventionnelle selon l'HAS)

Si la protéinurie est > 3 (g/g ou g/24h) : 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 l'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 (leucocyturie et souvent nitrites) et une hématurie, souvent indicateur de lésions glomérulaires lorsqu'elle est associée à une protéinurie.

2.4 Fonction rénale

Le dosage de la créatininémie mensuelle est nécessaire (calcul du eDFG par la formule du aMDRD 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 sévère, une hémolyse, une thrombopénie et la présence de schizocytes. La réduction progressive et marquée de la fonction rénale sur quelques semaines ou quelques mois définit l'insuffisance rénale rapidement progressive. Ces situations nécessitent un avis néphrologique très rapide (48 heures), et le diagnostic, s'il est confirmé, doit conduire à interrompre le traitement anti-angiogénique. La reprise du traitement anti-angiogénique sera discutée en fonction d'une analyse de la balance bénéfice/risque.

2.5 Autres paramètres biologiques à surveiller

Un bilan comportant : ionogramme comportant natrémie, kaliémie, magnésémie, phosphorémie, réserve alcaline, albuminémie (particulièrement chez le patient protéinurique), en plus de la surveillance de la créatinine et NFS, plaquettes, est à réaliser 1 fois par mois. Cette surveillance peut être plus rapprochée si des anomalies apparaissent. Un dosage de la TSH est nécessaire du fait de la fréquence de l'hypothyroïdie induite par les traitements anti-angiogéniques comme le sunitinib et le sorafénib (50).

3. Contre-indications à la poursuite du traitement anti-angiogénique

3.1 Inefficacité et toxicité

Le traitement est interrompu chez un patient manifestement non-répondeur après une période suffisante d'évaluation, quelle que soit la tolérance clinique ou biologique.

3.2 Toxicité intolérable malgré une efficacité possible

Ces situations sont rares et doivent conduire à l'arrêt du traitement anti-angiogénique. Il s'agit des complications suivantes :

- HTA maligne

- Leuco-encéphalopathie postérieure
- Microangiopathie thrombotique
- Syndrome néphrotique sévère mal toléré cliniquement (hypotension sévère, patient confiné au lit : avis néphrologique déterminant)
- Insuffisance rénale rapidement progressive sévère (avis néphrologique déterminant)
- Poussée d'insuffisance cardiaque non contrôlée (avis cardiologique déterminant)
- Accident vasculaire cérébral
- Infarctus du myocarde (avis cardiologique déterminant)

4. Conclusions et perspectives

Aujourd'hui la balance bénéfice/risque des traitements anti-angiogéniques est très largement favorable chez les patients atteints d'un cancer avancé pour lequel un ou des médicaments anti-angiogéniques ont l'AMM. Ces résultats encourageants ont poussé à évaluer de façon plus précoce les médicaments anti-angiogéniques 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 de rémission de la maladie, un traitement de maintenance par un anti-angiogène pourrait éviter ou ralentir une réévolution tumorale. Ces indications sont actuellement à l'étude. La balance bénéfice/risque pourrait s'inverser du fait du risque iatrogène de complications cardiovasculaires (HTA et complications cardio-et cérébrovasculaires) et rénale en l'absence d'une prise en charge structurée et adaptée, idéalement dans le cadre d'un réseau 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 traité notamment le médecin traitant, l'oncologue, le cardiologue et/ou le néphrologue.

La survenue précoce d'une HTA et d'une protéinurie, pourraient être des facteurs prédictifs simples 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.

5. 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. Sorafénib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafénib 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 Sante 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. *Nature Medecine*. 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 multitargeted 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 antivascular 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, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, 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, Dietrich G, Arnold D, Kanzler S, 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;107:1359-1365

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, M.L., A. Mosenkis, K.T. Flaherty, M. Gallagher, J.P. Stevenson, R.R. Townsend, and P.J. O'Dwyer. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24:1363-1369.

33. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.

34. DH Johnson, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, 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; 22:2184-2191.

35. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:e23-29.

36. Izzedine H., Brocheriou I, Rixe O, Deray. Interstitial nephritis in a patient taking sorafénib. *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;8:177-78.

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, Launeay-Vacher V, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008 abstract – No 16001 Vol 26.

41. Sugimoto H., Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, 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;278:12605-12608.

42. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, 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;111:649-658.

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, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, 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. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.

50. Wolter P, Dumez H, Schoffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2007;356:1580.

51. Rixe O, Billefont 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, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-434.
54. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother* 2006;40:2278-2279.
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; 3:287-293.
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;41:707-710.
57. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, 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, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-2512.
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, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, 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;23:5474-5483.
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.

Légendes des figures

Fig 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).

Fig 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).

Fig.3 : Evaluation de la pression artérielle avant traitement par anti-angiogénique

Fig.4 : Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie avant administration d'un traitement anti-angiogénique

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

Fig.6 : Associations thérapeutiques recommandées au cours de l'HTA

Fig7 : Prise en charge de l'atteinte rénale au cours du suivi