

# Inhibiteurs de l'angiogenèse Surveiller la pression artérielle et la fonction rénale

**Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont des médicaments très prometteurs en cancérologie. Néanmoins, leurs effets secondaires, essentiellement rénaux, imposent une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fonction rénale. Le point avec le Pr Gilbert Deray\*.**

TOUTE TUMEUR a besoin, pour se développer, de détourner ou de fabriquer de nouveaux vaisseaux. D'où le principe thérapeutique de l'anti-angiogenèse qui a pour but d'inhiber la formation de nouvelles structures vasculaires sanguines nécessaires à la croissance des tumeurs et à la propagation des métastases par voie hématogène. « Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont certainement des médicaments révolutionnaires et ils seront de plus en plus utilisés. Ils bénéficient en effet d'une action ciblée qui laisse espérer une plus grande efficacité ; ils peuvent être utilisés en association avec d'autres médicaments sans tou-



L'apparition d'une protéinurie doit être surveillée chez tous les patients

tefois avoir des effets secondaires plus importants que d'autres anticancéreux », déclare le Pr Deray.

**Conséquences rénales.** Néanmoins, les effets secondaires des inhibiteurs de l'angiogenèse

existent, les principaux étant rénaux, avec l'apparition d'une protéinurie et/ou l'induction d'une hypertension artérielle. En effet, une HTA tous grades confondus est observée dans 5 % à 40 % des cas. Si on considère les grades 3 (nécessité de traiter

ou d'augmenter le traitement en cours) et 4 (crise hypertensive), l'HTA atteint de 0,3 % à 30 % des patients selon les études et les molécules. Il est donc indispensable que tout patient recevant un inhibiteur de l'angiogenèse bénéficie d'une surveillance de sa PA, a fortiori s'il est déjà hypertendu.

« La physiopathologie de cette hypertension n'est pas très bien comprise, précise G. Deray. Cependant, dans l'hypothèse où elle serait liée à des phénomènes ischémiques intrarénaux, on peut suggérer une utilisation préférentielle des IEC ou des ARA II. Il faudra ajuster les traitements antihypertenseurs au cours du traitement par les inhibiteurs de l'angiogenèse, mais aussi à distance. »

La protéinurie est la deuxième grande complication. Elle est retrouvée chez 53 % des patients. Les grades 3 (protéinurie supérieure à 3,5 g par 24 h) et 4 (syndrome néphrotique) concernent 0,15 % à 3 % des malades, ce qui est faible, mais impose la sur-

veillance chez tous les patients recevant un inhibiteur de l'angiogenèse.

**Biopsie.** A la biopsie rénale, diverses lésions ont été décrites. Il peut s'agir de lésions de glomérulonéphrite proliférative ou de glomérulonéphrite collapsante ; quelques cas de microangiopathies thrombotiques sévères ont également été décrits.

En pratique, la prescription d'un inhibiteur de l'angiogenèse impose la surveillance de la pression artérielle, de la créatinine, de la protéinurie et de la NFS dans le cadre de l'apparition possible d'une microangiopathie thrombotique. La protéinurie doit être surveillée à la bandelette. Si elle apparaît, elle doit être quantifiée par 24 heures. Il faut en préciser le type par électrophorèse et discuter d'une éventuelle ponction-biopsie rénale.

>Dr BRIGITTE MARTIN

\* D'après un entretien avec le Pr Gilbert Deray, service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

## La maladie des hypothèses

# La prééclampsie dévoile une partie de ses mystères

**La « maladie des hypothèses » serait-elle en passe de livrer ses secrets ? En tout cas, des pas importants ont été franchis ces dernières années. Les prémices, pourtant, n'en sont pas récentes.**

PAR LE Dr MICHEL BEAUFILS\*

LA PREMIÈRE pierre angulaire est apparue il y a trente ans, lorsque Robertson et Broens ont montré que la prééclampsie du troisième trimestre est précédée par un défaut de l'invasion trophoblastique des vaisseaux maternels, dès les premières semaines de grossesse. Toutes les données ont depuis lors confirmé que le centre du problème est une ischémie du placenta, qui libère alors dans la circulation maternelle une ou des substances qui seront responsables du tableau clinique. Sous l'impulsion de Redman, il a été montré que l'ischémie induit une apoptose accrue des trophoblastes, avec mise en circulation de débris trophoblastiques, activation de multiples cytokines générant un syndrome inflammatoire majeur, cause lui-même d'une dysfonction endothéliale généralisée. C'est celle-ci qui explique la symptomatologie maternelle. L'ancienne hypothèse d'un « rejet de greffe » a fait long feu, dans la mesure où il manque tous les acteurs d'un tel processus : les trophoblastes n'expriment pas les antigènes HLA de transplantation et la decidua est particulièrement pauvre en cellules T.

La prééclampsie n'est manifestement pas une maladie de mécanisme univoque. L'une des idées dominantes consiste à distinguer

une « prééclampsie maternelle » et une « prééclampsie placentaire ».

Si les vaisseaux maternels sont pathologiques (hypertension, anomalies vasculaires préhypertensives, diabète...), les ressources hémodynamiques maternelles n'ont pas la possibilité d'assurer l'importante augmentation de débit requise par l'unité fœto-placentaire en fin de grossesse. La conséquence en est une hypoxie et une ischémie placentaire survenant à ce moment critique, créant les conditions d'une prééclampsie.

Il existe au contraire une maladie particulière, spécifique de l'état gravide, survenant sur des vaisseaux sains. Elle a son origine dans une anomalie très précoce de l'implantation et de l'invasion trophoblastique, avec pour résultante une dysfonction placentaire et, donc, une ischémie.

L'ischémie placentaire, tronc commun conduisant au phénotype prééclampsie, a donc des déterminismes d'amont différents, conduisant à des manifestations non moins différentes. La prééclampsie maternelle est tardive, à terme, ou presque, sans retard de croissance fœtale, ses facteurs de risque sont essentiellement vasculaires, la morphologie placentaire est normale. La prééclampsie placentaire est au contraire précoce, associée à un retard de croissance, avec un placenta pathologique, et une composante génétique marquée. C'est elle qui est le plus souvent annoncée par des anomalies du Doppler utérin au deuxième trimestre.

Une placentation de bonne qualité suppose schématiquement deux conditions : l'une est une coopération satisfaisante entre les déterminants HLA très particuliers

(HLA-C, G, E) portés par le trophoblaste invasif et les cellules NK de la decidua maternelle. Cette coopération est considérée comme le moteur premier de l'invasion trophoblastique et de la production de facteurs angiogéniques. La seconde condition est une angiogenèse puissante, doublée d'une protéolyse efficace. Cette angiogenèse permet l'ancrage et la pénétration du placenta, ainsi que la néovascularisation qui le construit. Elle est aussi largement responsable de la vasodilatation endothélium-dépendante en périphérie, qui caractérise la grossesse normale.

**sFlt-1 : un variant soluble du récepteur de VEGF et PlGF.** Dans ce contexte, des données nouvelles sont apparues récemment. S. Maynard a publié en 2003 un article fondateur (« J Clin Invest » 2003 ; 111 : 649-658) montrant que la sFlt-1, variant soluble du récepteur de VEGF et PlGF, est surexprimée dans la prééclampsie. C'est donc un inhibiteur puissant des deux substances proangiogéniques majeures impliquées dans le développement de la grossesse. Son excès a deux conséquences : d'une part, une inhibition de l'invasion trophoblastique, et donc de la placentation, et, d'autre part, c'est un facteur majeur de dysfonction endothéliale. L'administration de cette substance chez l'animal reproduit les symptômes de la prééclampsie, HTA et protéinurie. Peu après, Levine a publié une étude clinique confirmant l'excès de sFlt-1 et un taux bas de PlGF libre chez les femmes qui auront une prééclampsie précoce, surtout avec un retard de croissance fœtale (« N Engl J Med » 2004 ; 350 : 672-683). L'excès de sFlt-1 ne reproduit ce-

pendant qu'une partie du phénotype prééclampsie, ce qui a poussé les mêmes chercheurs du groupe de Karumanchi (Boston) à la quête d'un deuxième facteur.

**s-Endoglin, un corécepteur modulant l'activité du TGF-β1.** Venkatesha et coll. ont rapidement impliqué un autre récepteur soluble, dit s-Endoglin (s-Eng), corécepteur modulant l'activité du TGF-β1 (« Nature Med » 1996 ; 12 : 642-649). Lui aussi est produit par le placenta, augmenté dans la prééclampsie, et directement responsable *in vivo* d'une hypertension et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. La s-Eng inhibe puissamment la vasodilatation endothélium-dépendante. Son taux est particulièrement élevé en cas de HELLP syndrome. La coadministration de ces deux substances majore l'intensité des signes de prééclampsie et crée par ailleurs l'équivalent d'un HELLP syndrome, ce qui n'est pas le cas de sFlt-1 seule.

Un troisième élément est la présence, chez la plupart des femmes prééclamptiques, d'anticorps agonistes (activateurs) du récepteur AT1 de l'angiotensine. Ces anticorps activent donc tous les effets de l'angiotensine, y compris la vasoconstriction, la production de radicaux libres et de PAI-1. Ils seraient par ailleurs l'un des stimuli majeurs de la production de sFlt-1, freinant la croissance placentaire et majorant la dysfonction endothéliale (« Hypertension » 2007 ; 50 : 269-275).

Ces données ont apporté, en peu de temps, une explication très cohérente au défaut du développement placentaire, et à l'induction de la dysfonction endothéliale et des symptômes maternels de pré-



Un mécanisme manifestement pas univoque

éclampsie. Il y a pourtant peu de chances pour que ce soit le *primum movens* du trouble de l'invasion trophoblastique caractérisant la prééclampsie placentaire, car les facteurs antiangiogéniques ne semblent pas d'apparition aussi précoce. Ils sont de plus induits par l'hypoxie, dont il faut bien une cause. Le début de l'histoire pourrait bien être une coopération défectueuse entre le HLA-C trophoblastique et les cellules NK maternelles, freinant le début de l'invasion et générant l'hypoxie.

Même si cette construction n'est certainement pas complète et définitive, certains auteurs, tel M. Lindheimer, pionnier dans l'étude de l'HTA gravidique, n'hésitent pas à affirmer que le temps de la « maladie des hypothèses » est révolu, et que « la coupe n'est plus à moitié vide, elle est bien plus qu'à moitié pleine ».

\* Hôpital Tenon, Paris.