

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2013

TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGENIQUES : SURVEILLANCE DES
TOXICITES CARDIO-VASCULAIRES ET PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 19 Juin 2013

par Mickaël FRUGIER

né le 19 Novembre 1982, à LIMOGES (87)

Examineurs de la thèse

Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole	Président
Mr le Professeur CLAVERE Pierre.....	Juge
Mr le Professeur ALDIGIER Jean-Claude.....	Juge
Mr le Professeur VINCENT François	Juge
Mr le Docteur BUGEAUD Jean-Luc	Membre invité
Mr le Docteur BOY Pascal	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2013

TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGENIQUES : SURVEILLANCE DES
TOXICITES CARDIO-VASCULAIRES ET PRISE EN CHARGE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 19 Juin 2013

par Mickaël FRUGIER

né le 19 Novembre 1982, à LIMOGES (87)

Examineurs de la thèse

Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole Président
Mr le Professeur CLAVERE Pierre Juge
Mr le Professeur ALDIGIER Jean-Claude Juge
Mr le Professeur VINCENT François Juge
Mr le Docteur BUGEAUD Jean-Luc Membre invité
Mr le Docteur BOY Pascal Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE

CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (CS)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE

LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES

TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth (CS)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE
HOSPITALIERE

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

BONNETBLANC Jean-Marie

Professeur des universités Emérite

DENIS François

Professeur des universités Emérite

SAUVAGE Jean-Pierre

Professeur des universités Emérite

VANDROUX Jean-Claude

Professeur des universités Emérite

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de jury,

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Professeur des Universités de Cancérologie

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. J'ai apprécié le travail dans votre service lors de mon externat. C'est à cette occasion en effet que j'ai confirmé ma vocation à la médecine générale, et nul doute que l'oncologie médicale aurait été mon deuxième choix. C'est pourquoi pendant mon internat de médecine générale, j'ai réalisé trois diplômes universitaires à orientation cancérologique et très rapidement s'est imposée l'idée de réaliser un travail de thèse de cancérologie dont le champ d'application intéresse la médecine générale. C'est ce travail dont vous me faites l'honneur de présider ce jour et pour lequel je vous remercie de m'avoir guidé dans sa rédaction. Ce fut un plaisir de travailler avec vous, et je vous remercie encore de votre réactivité, de votre écoute. Pour votre soutien, votre gentillesse et votre disponibilité, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur CLAVERE Pierre

Professeur des Universités de Radiothérapie

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Vous savez combien, j'ai apprécié mon passage en stage en tant qu'externe dans votre service. Je me souviens encore des longues discussions que nous menions sur les dossiers, la préparation de l'internat que nous réalisions sous de multiples formes dans votre service. Lors de mon internat de médecine générale, j'ai apprécié votre soutien au cours des diplômes universitaires, notamment pour le mémoire de prévention du cancer du poumon en médecine générale. Enfin, je ne pourrai être exhaustif sans aborder un point qui me tient à cœur. Vous savez en effet, combien je vous apprécie et si la vie est faite de rencontre, la votre est sans nul doute une des plus importantes dans ma vie. En raison de cette relation de longue date, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur ALDIGIER Jean-Claude

Professeur des Universités de Néphrologie

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je ne pouvais pas traiter cette thématique de l'angiogénèse sans faire appel à un néphrologue, tant votre spécialité est concernée par les thérapeutiques anti-angiogéniques. Cela me fait d'autant plus plaisir que c'est dans votre service que j'ai posé mon premier diagnostic médical en tant qu'externe, en quatrième année de médecine. Je me souviens encore de ce jour comme si c'était hier. Il s'agissait en effet d'un syndrome de Gitelman. Je ne vais pas vous narrer ici l'anecdote qui s'y joint, mais sachez que grâce à vos grandes pancartes que nous remplissions tous les matins de stage en néphrologie, j'ai gagné la confiance d'une patiente que la vie m'a fait recroisée trois ans plus tard aux urgences de Saint-Junien, en tant qu'interne de premier semestre. Vous devinez je pense son motif d'hospitalisation aux urgences. Aussi, j'ai apprécié l'enseignement que vous dispensiez, votre pédagogie, et à ce titre veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur VINCENT François

Professeur des Universités de Physiologie

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je ne pouvais pas me passer de votre présence sur le sujet de l'angiogénèse tant votre expertise dans le domaine est grande. Je vous remercie à ce titre pour toutes les données bibliographiques que vous m'avez transmises sur l'angiogénèse. Elles m'ont permis de mieux appréhender la problématique et la thérapeutique dans un domaine où il reste beaucoup à apprendre encore aujourd'hui. Alors merci encore pour ce partage et cet échange ; veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur BUGEAUD Jean-Luc

Médecin généraliste à Limoges

Pour me faire l'honneur de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et votre participation à ce jury. J'ai apprécié mon stage dans votre cabinet et nul doute qu'il aura été déterminant dans la médecine que je pratiquerai demain. J'ai été touché par la confiance de votre patientèle, votre écoute et votre complicité. C'est ce qui explique l'attachement de vos patients de Royère-de-Vassivière, où vous avez été médecin pendant de nombreuses années, dont certains viennent encore ce jour vous consulter sur Limoges. J'ai apprécié votre compagnonnage sur tous les à côtés de l'exercice libéral, auxquels notre formation ne répond pas encore ce jour. Pour être complet, j'espère que nous échangerons encore demain dans le cadre de notre autre activité commune, la lutte contre le dopage, milieu dans lequel je suis rentré grâce à vous et je vous en remercie encore aujourd'hui. Pour votre gentillesse et votre générosité, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur BOY Pascal

Médecin Généraliste à Saint-Léonard-de-Noblat

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et votre participation à ce jury. J'ai apprécié mon passage chez les Miaulétois où j'ai pu appréhender l'exercice médical dans la campagne de l'est Limousin. Je ne peux oublier les longues discussions sur la démographie médicale, la permanence des soins et l'évolution de la médecine, que nous menions sur les routes entre les visites du vendredi après-midi. Pour toutes ces raisons, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A mes parents, pour leur soutien durant toutes ces années, sans qui aujourd'hui je n'aurais réussi ce long parcours. Vous m'avez inculqué les valeurs du travail, et la rigueur. Je suis fier de vous et j'espère qu'en ce jour vous serez fier de moi. Alors du fond du cœur, je vous dis merci.

A toute ma famille, et notamment mon grand-père que j'apprécie et respecte énormément de part la vie qu'il a connu. Sache que tu as toujours été un modèle pour moi.

A Elodie, pour ta présence, ton soutien et ton amour.

A Romain, ami de longue date et de la première heure en médecine.

A Paul, qui fut déterminant et d'un grand soutien en médecine comme à côté.

A Anne, Sébastien, Catherine, Than, Céline, Mathieu, Vanessa, Raphaël, Aurélie et tous les autres.

A tous mes co-internes rencontrés au cours de mon cursus.

Aux personnels médicaux et paramédicaux que j'ai côtoyés pendant ces nombreuses années, pour leur accueil et leur gentillesse.

A Sophie et Isabelle qui m'ont aidé pour la réalisation de l'étude.

A mes futurs collègues médecins, Jean-Jacques, Eric, Grégoire et Julien.

Enfin, je dédie ce travail de thèse au docteur ROBIN Jean-Noël, qui m'a proposé sa succession et qui me permet d'intégrer un cabinet qui est bien plus à mes yeux qu'un cabinet médical, mais une famille.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE.....	14
PRINCIPALES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE:	18
GENERALITES	18
1. ANGIOGENESE	19
2. MOLECULES ANTI-ANGIOGENIQUES	35
3. HYPERTENSION ARTERIELLE	54
DEUXIEME PARTIE :	83
ETUDE CLINIQUE	83
1. INTRODUCTION	84
2. MATERIELS ET METHODES	85
3. RESULTATS.....	90
4. DISCUSSION	111
CONCLUSION	119
ANNEXES.....	119
BIBLIOGRAPHIE.....	129
TABLES DES MATIERES	143
TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	146
TABLES DES TABLEAUX	148
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	150

PRINCIPALES ABREVIATIONS

ACUP: AdenoCarcinoma of the Unknown Primary

AEG: Altération de l'Etat Général

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA II : Antagonistes de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BU : Bandelette Urinaire

CH : Cholestérol total

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CR : Complete Response

ECG : Electrocardiogramme

eDFG : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

EP : Embolie Pulmonaire

FDA : Food and Drug Administration

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

Ig : Immunoglobuline

IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JNC : Joint National Committee
LDL : Low Density Lipoprotein
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MAT : Micro-Angiopathie Thrombotique
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFS : Numération Formule Sanguine
NO : Monoxyde d'Azote ou Oxyde Nitrique
NSP : Ne Sait Pas
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PD: Progressive Disease
PO₂ : Pression en Oxygène
PS : Performans Status
RCV : Risque Cardio-Vasculaire
SD: Stable Disease
SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

INTRODUCTION

La cancérologie est le domaine qui a connu une des plus grandes évolutions sur ces vingt dernières années au même titre que la cardiologie. Il est loin aujourd'hui le temps où l'on administrait des chimiothérapies cytotoxiques à fortes doses, souvent en association pour surmonter les résistances, qui agissaient sur la tumeur mais aussi sur l'ensemble de l'organisme avec d'importantes toxicités souvent mal tolérées.

Aujourd'hui, se développe de plus en plus des thérapeutiques à la carte, qui sont fonction des tumeurs primitives via leurs cartes génétiques (exemple : mutation KRAS dans les cancers colo-rectaux ou HER2 dans le cancer du sein) et surtout des caractéristiques génétiques des patients (exemple : mutation 1p19q dans les gliomes).

La voie de l'angiogénèse est une des cibles des thérapies ciblées, explorée depuis maintenant plus de 40 ans. Depuis le bévacizumab, de nombreuses molécules ont été développées et d'autres le seront demain.

Après quelques généralités sur l'angiogénèse, les molécules anti-angiogéniques étudiées et l'hypertension artérielle, nous présenterons une étude rétrospective sur la surveillance des toxicités cardiovasculaires des molécules anti-angiogéniques et la prise en charge de l'hypertension artérielle dans ce cadre particulier.

PREMIERE PARTIE:

GENERALITES

1. ANGIOGENESE

1.1 Historique

1.1.1 Un précurseur

Au début du XX^e siècle, les travaux d'Hertig(1) sont les premiers à rapporter la notion d'angiogénèse, via le terme « d'angiogenesis », pour décrire le phénomène de remodelage et de croissance des vaisseaux sanguins chez le singe macaque.

Mais la paternité de l'angiogénèse fait consensus aujourd'hui depuis près de quarante ans, et revient à Judah Folkman (1933-2008) (Figure 1). Médecin, chirurgien américain de Boston, il est le père fondateur de l'angiogénèse dès 1971 au travers de ces travaux(2), desquels sont issus rapidement l'hypothèse d'implications thérapeutiques(3) majeures en cancérologie.



Figure 1 : Judah Folkman
(Revue VEGF Actu n°13, février 2009)

Le mérite est d'autant plus grand que le principe est né d'une vision qui ne repose pas à son origine, sur des bases expérimentales solides. En effet, les chirurgiens carcinologiques ont notés de longue date que la

vascularisation tumorale était bien différente des tissus normaux sur le plan macroscopique. Mais par quel mécanisme ?

Le Dr Folkman est parti d'un concept originel simple, le tissu cancéreux est un tissu comme les autres, il a besoin d'oxygène et de nutriments pour se développer, il nécessite donc des vaisseaux sanguins. De là, il pose les substratums suivants :

- La croissance tumorale et le développement des métastases sont dépendants de l'angiogénèse.
- L'angiogénèse résulte d'une interaction des cellules cancéreuses et endothéliales, c'est le « switch angiogénique » qui traduit le passage d'une phase dormante à active.
- L'angiogénèse est liée à la sécrétion d'un facteur par les cellules tumorales qu'il appelle le TAF (Tumor Angiogenesis Factor), qui est l'ancêtre du VEGF d'aujourd'hui.
- Ainsi, il en déduit que l'inhibition de cette angiogénèse offre des possibilités sur le plan thérapeutique.

Les bases de l'angiogénèse sont posées, il reste alors à le démontrer. Le Dr Folkman a été un visionnaire, dont les contemporains vont mettre près de vingt ans à le démontrer scientifiquement avec des moyens techniques dont il ne disposait pas.

1.1.2 Les Contemporains

Donald Sengler et Harold Dvorak, en 1983 et 1986, découvrent un facteur de perméabilité vasculaire diffusible sécrété par les cellules tumorales, qu'ils dénomment le VPF (Vascular Permeability Factor)(4,5). Ce dernier est 50 000 fois plus actif que l'histamine dans le test de Miles, employé pour évaluer la perméabilité.

En 1989, Napoleone Ferrara, isole un facteur de croissance pour l'endothélium vasculaire(6). Il appelle ce-dernier le VEGF. Près de vingt ans

après le concept originel de Folkman, est né le principe qu'un facteur de croissance pouvait être à l'origine de l'angiogénèse.

Cette même année, un français Jean Plouët et son équipe identifie dans le même temps que Ferrara un facteur de croissance des cellules endothéliales qu'il appelle la vasculotrophine (VAS).

Le VEGF et la VAS sont spécifiques des cellules endothéliales.

Fin 1989, VPF, VEGF et VAS sont les héritiers du TAF, ils ne sont pas cousins mais bel et bien des pseudonymes d'un seul et même facteur. Ainsi, tous ont effectué des travaux dans des laboratoires différents pour découvrir le facteur originel, l'héritier du TAF de Folkman. Par la suite, le terme de VEGF sera retenu et employé.

Le VEGF est né, et avec lui toute la base de la physiologie de l'angiogénèse tumorale.

Le facteur de croissance identifié, très rapidement en 1990 sont mis en évidence divers isoformes du VEGF initial appelé VEGF-A (de loin le plus prépondérant dans l'angiogénèse tumorale). Il s'agit des isoformes B, C et D.

Dans le même temps on identifie trois récepteurs aux VEGF(7), les VEGFR. On distingue les VEGFR-1 et -2, que l'on retrouve au niveau de la membrane cellulaire des cellules endothéliales où se fixent le VEGF-A mais pas seulement (VEGF-B, etc..). Il s'agit de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase. Une fois activé par le VEGF-A, ils favorisent la migration, la prolifération et la quiescence des cellules endothéliales nouvellement formées. Le VEGFR-3, est quand à lui exprimé uniquement par les cellules endothéliales lymphatiques (Figure 2) et intervient de ce fait dans la lymphangiogénèse.

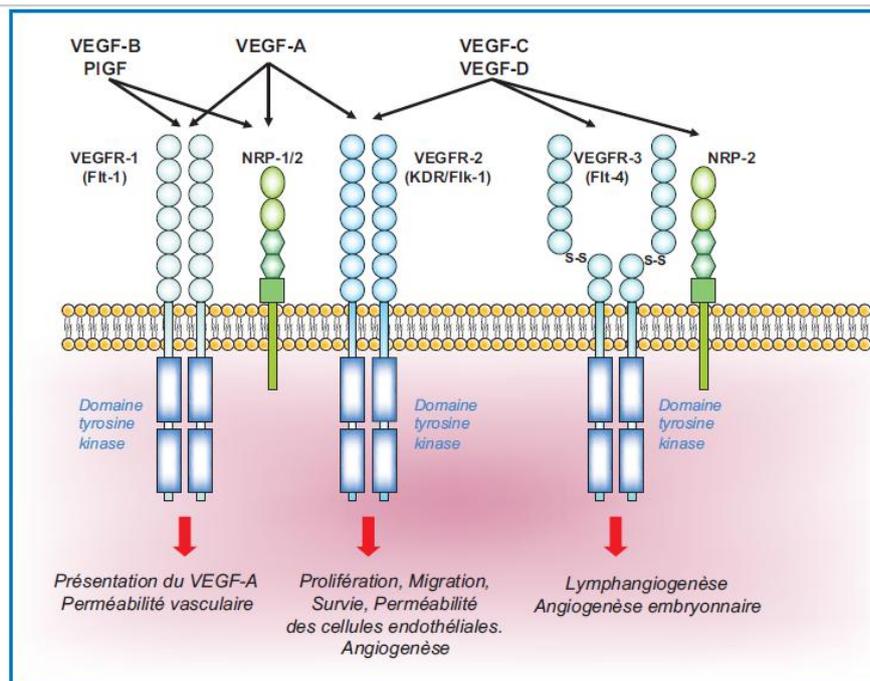


Figure 2 : Famille des VEGF et ses récepteurs
(VEGF actu n°21 décembre 2010)

Trois en plus tard, en 1993, l'équipe dont fait partie Ferrara(8), met en évidence l'inhibition de la croissance tumorale par un anticorps anti-VEGF chez la souris, et il faut attendre quatre ans de plus, pour que cet anticorps murin de 1993 soit « humanisé » (le bévacizumab). En 1997, débute alors le développement clinique chez l'homme.

En 2004, la FDA enregistre le bévacizumab, ce qui lui confère son autorisation de mise sur le marché avec comme première indication, le traitement de première ligne du cancer colo-rectal métastatique. Par la suite, il en obtiendra d'autres, ce que nous verrons ultérieurement.

De nouvelles molécules anti-angiogéniques ont été développées ultérieurement, tels le sorafénib ou le sunitinib, dont les mécanismes d'action diffèrent du bévacizumab. D'autres le seront encore demain, car comme dit précédemment, l'angiogénèse n'a pas livré tous ses secrets, et d'autres voies sont en cours d'exploration.

1.2 Définition et généralités

La découverte de l'angiogénèse et de son facteur de croissance le VEGF-A faits, il nous faut la définir avant d'en expliquer quelques généralités.

L'angiogénèse peut se définir comme un processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins, appelé la néo-vascularisation, à partir de vaisseaux préexistants, par migration et multiplication des cellules endothéliales. Ce processus découvert encore une fois par Folkman, est pathologique dans un cadre carcinologique alors même qu'il peut être normal dans bien des circonstances. Nous allons aborder dans un premier temps l'angiogénèse physiologique, avant d'aborder l'angiogénèse pathologique.

1.2.1 Angiogénèse physiologique

On retrouve ce phénomène d'angiogénèse dans de nombreuses circonstances et en premier lieu, au cours de l'embryogénèse.

La première étape repose sur la vasculogénèse. Il s'agit du développement d'un plexus capillaire primitif à partir des angioblastes(9). Ces-derniers se différencient in situ à partir des cellules mésodermiques qui migrent par la suite. L'angiogénèse intervient plus tard, à un stade plus tardif. Elle libère les cellules endothéliales de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire pour migrer, proliférer et former un nouveau vaisseau stable grâce aux cellules péri-endothéliales (via les muscles lisses et péricytes).

On retrouve également ce phénomène chez la femme en activité génitale au cours de chaque cycle (menstruation et ovulation) ou en cours de grossesse au niveau placentaire(9).

A ce titre, le mécanisme de la pré-éclampsie n'a été élucidé que très récemment, et repose sur le VEGF et son récepteur soluble extra-cellulaire.

Celui-ci induit un dysfonctionnement vasculaire placentaire-maternel avec hypertension et protéinurie(10). Le mécanisme physiopathologique repose sur la séquestration du VEGF par son récepteur soluble extracellulaire, qui se comporte comme une molécule anti-angiogénique.

L'exercice physique prolongé provoque une hypoxie relative à la consommation plus importante des muscles en oxygène, qui va être compensée par la formation de nouveaux capillaires via l'angiogénèse(11). Il en est de même dans le cadre de plaie avec cicatrisation.

Bref, dans tous ces cas, on retrouve un phénomène d'angiogénèse physiologique qui aboutit à la formation de vaisseaux viables et matures.

1.2.2 Angiogénèse pathologique

Dans le cadre de l'angiogénèse tumorale, les choses sont bien différentes. En effet, elle comporte deux phases, une d'activation et une autre de maturation, que nous développerons plus en détails dans le paragraphe suivant.

Quel est le point de départ de cette angiogénèse tumorale ? Il est acquis aujourd'hui que la tumeur in situ inférieure à deux millimètres peut subvenir à ses besoins en oxygène et nutriments, par simple diffusion au travers des liquides interstitiels et vaisseaux avoisinants.

A partir d'un certain volume tumoral et pour avoir un caractère invasif, ce mécanisme ne suffit plus. C'est à ce moment là précis que la balance entre les facteurs pro-angiogéniques dont fait parti le VEGF et les facteurs anti-angiogéniques tels que l'angiostatine et l'endostatine(12-14) évoluent vers l'angiogénèse. C'est ce qu'on appelle le « switch angiogénique » (Figure 3) décrit initialement par Folkman.

A l'état basal, il existe un équilibre entre ces facteurs pro et anti-angiogéniques. Ainsi, dans certaines situations et notamment en cas d'hypoxie cellulaire (reconnue comme un des facteurs du switch en cancérologie), la cellule tumorale va sécréter davantage de VEGF. La balance se déséquilibre alors pour stimuler l'angiogénèse tumorale, ou pour passer du concept d'une phase dormante à active.

Il se produit alors une interaction entre la cellule tumorale, les cellules endothéliales et le stroma lors de la phase d'activation dont le VEGF est le facteur principal. La tumeur va alors créer et disposer de son réseau vasculaire pour continuer à se développer(15,16).

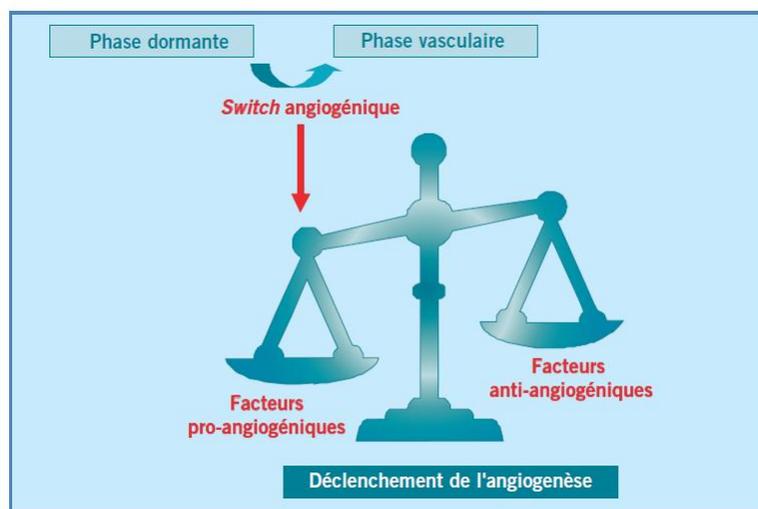


Figure 3 : Switch angiogénique (Revue VEGF Actu n°2, juin 2006)

Il va s'en suivre après la création du réseau vasculaire tumoral une stabilisation de ce dernier au cours de la phase de maturation. Ce réseau vasculaire est en tout point différent de celui d'une angiogénèse physiologique sur le plan de la qualité(17,18).

Le « switch angiogénique » est donc à la fois qualitatif et quantitatif (Tableau 1).

Tableau 1 : Différences entre angiogénèse physiologique et tumorale(17)

Vascularisation normale adulte	Néovascularisation tumorale
Quiescence	Remodelage permanent
Arborescence organisée, hiérarchisée	Réseau anarchique, excès de communicantes et d'anastomoses
Diamètre régulier	Diamètre irrégulier
Débit régulier, équilibre des échanges gazeux et ioniques	Débit turbulent, chaotique, présence de régions hypoxiques et hyperacides
Pression interstitielle faible	Pression intratumorale élevée
Vaisseaux matures	Vaisseaux immatures
Tonus vaso-actif régulé	Perte du tonus vaso-actif
Présence de péricytes organisés	Absence de péricytes
Endothélium continu, étanche	Endothélium fenestré, discontinu, perméable
Membrane basale continue	Membrane basale discontinue ou absente
Cellules endothéliales bien différenciées	Mosaïque de cellules endothéliales et de cellules tumorales
Jonctions interendothéliales serrées	Jonctions interendothéliales lâches
Autonomie de survie des cellules endothéliales	Survie dépendante du VEGF
Récepteurs au VEGF en nombre normal	Récepteurs au VEGF en nombre augmenté

On notera que cette balance se perturbe de la même manière mais avec des facteurs différents, tout du moins en partie, dans le cadre de pathologies telles que la dégénérescence maculaire, le psoriasis ou encore la polyarthrite rhumatoïde(9).

1.3 Angiogénèse tumorale : bases moléculaires

L'angiogénèse tumorale comporte deux phases : une phase d'activation et une phase de maturation.

1.3.1 Phase d'activation

1.3.1.1 Hypoxie : facteur de régulation du switch angiogénique

Le pré-requis à la compréhension du rôle de l'hypoxie est de savoir que la PO_2 intra-cellulaire n'excède pas 2 à 5 mmHg. Cette pression est d'autant plus basse que la cellule est éloignée du capillaire le plus proche, tel que l'a montré Jain(19). Il en est de même pour le pH qui est d'autant plus

bas, que l'éloignement du capillaire est grand (Figure 4). La carence d'oxygène évolue inéluctablement à la formation de radicaux libres(20) qui génèrent une altération moléculaire, pour aboutir in fine, à la mort cellulaire.

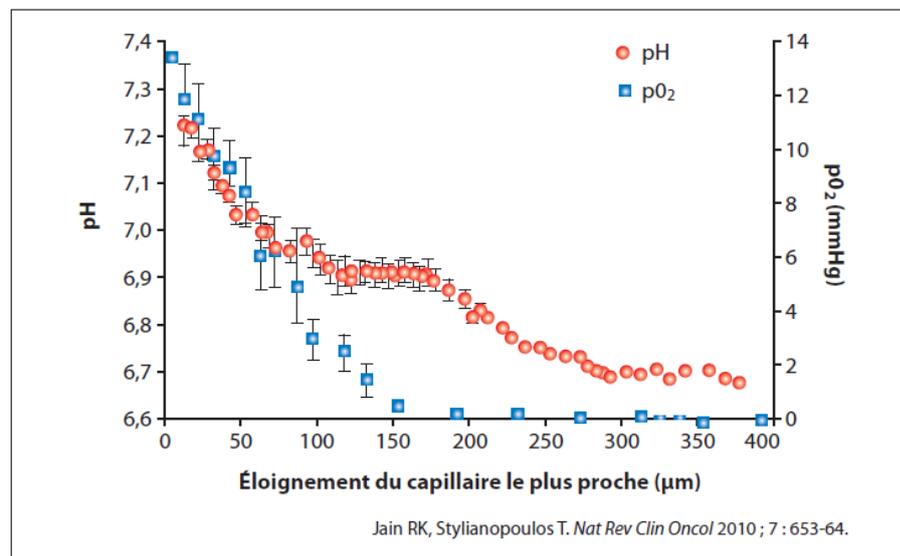


Figure 4 : Evolution du Ph et de la PO₂ tissulaire en fonction de l'éloignement du capillaire le plus proche

La carence d'oxygène au niveau cellulaire va entraîner un certain nombre de phénomènes adaptatifs systémiques et locaux pour répondre aux besoins énergétiques. On assiste alors en effet à une accélération du rythme cardiaque, une vasodilatation induite par le NO, une hyperventilation, une évolution d'un métabolisme aérobie à anaérobie, et la production d'érythrocytes via l'érythropoïèse. A cela s'ajoute le processus angiogénique.

Un grand nombre de ces phénomènes sont donc directement corrélés à la PO₂. Par quel mécanisme ?

L'ensemble de ces processus est coordonné par un facteur transcriptionnel induit par l'hypoxie, dénommé HIF1 α (Hypoxia Inductible Factor-1 alpha). En normoxie, HIF1 α est fixé par la protéine VHL (Von Hippel Lindau) après phosphorylation, pour être conduit au protéasome cytoplasmique et être dégradé. En carence d'oxygène, la portion C-

Terminale de HIF1 α , sensible à l'hypoxie, est protégée de la dégradation via une modification conformationnelle. HIF1 α peut alors se dimériser avec HIF1 β (Figure 5). L'hétérodimère formé peut alors passer dans le noyau après franchissement de la membrane nucléaire. Une fois dans le noyau, ce complexe va activer la transcription de certains gènes comme le VEGF, les gènes de la glycolyse (mécanismes adaptatifs rapides de l'ordre de quelques heures) ou encore de l'érythropoïèse (mécanismes adaptatifs tardifs de l'ordre de plusieurs jours)(Figure 6).

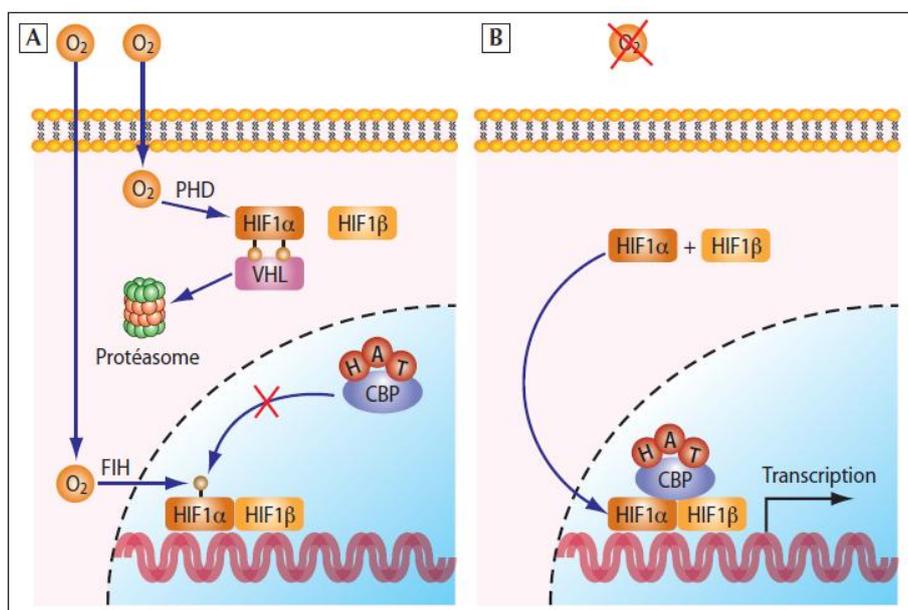


Figure 5 : Relation entre oxygène et HIF
(VEGF ACTU n°27, juillet 2012)

Ce pré-requis, permet de mieux comprendre le rôle de l'hypoxie dans le switch angiogénique, via la protéine HIF1 α , à la base de l'angiogénèse tumorale. On comprend alors pourquoi la cellule tumorale se met alors à produire massivement du VEGF, qui joue un rôle central dans ce processus de néo-vascularisation.

Pour être exhaustif, on précisera que l'hypoxie n'est pas le seul facteur capable d'activer le HIF1 α .

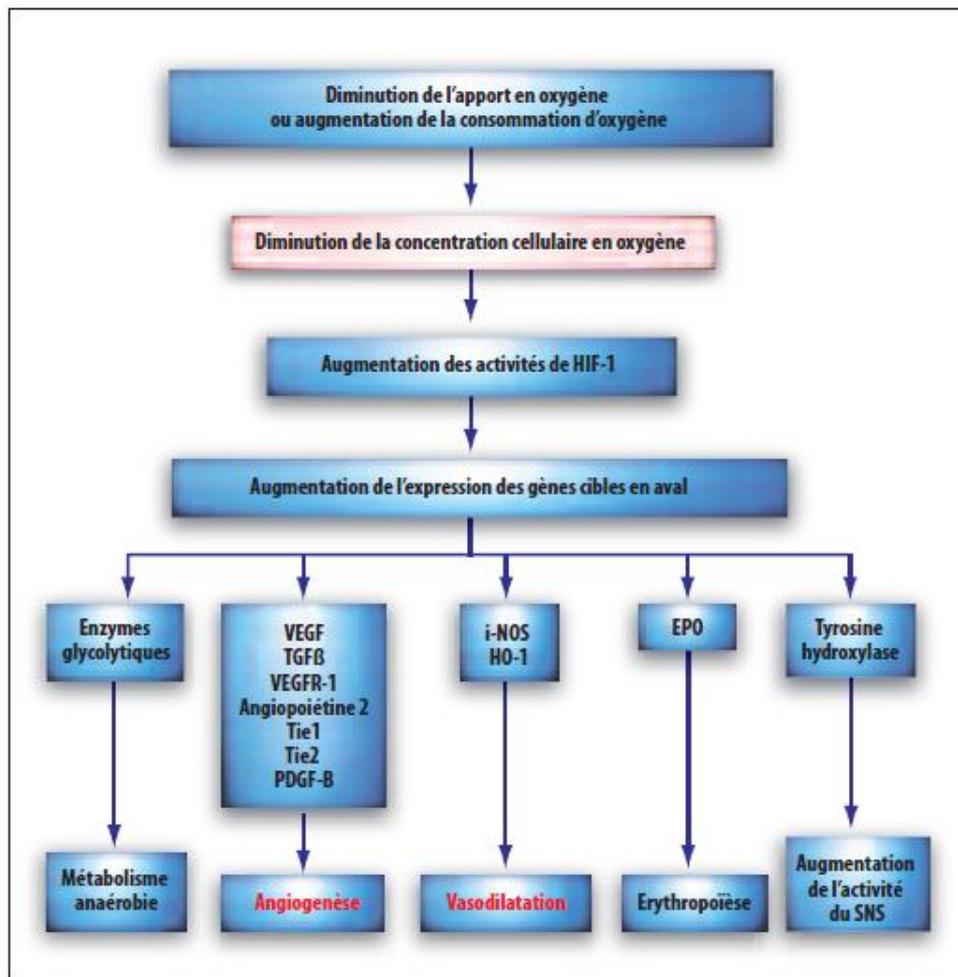


Figure 6 : Principales familles de gènes activés par HIF1 α (VEGF ACTU n°27, juillet 2012)

1.3.1.2 Voie du VEGF

Après activation de la transcription du gène VEGF (VEGF-A ayant le rôle prépondérant), la cellule tumorale se met à produire du VEGF-A, de même que le stroma péri-tumoral(21).

Le VEGF-A se fixe alors sur ses récepteurs présents au niveau des cellules endothéliales par l'intermédiaire des ses récepteurs transmembranaires, les VEGFR décrits précédemment (Figure 2).

Une fois fixé sur les VEGFR-1/2, une cascade de transduction est activée. Cela débute par un phénomène de dimérisation du récepteur dans

sa partie intracellulaire, suivie d'une autophosphorylation activatrice de l'activité tyrosine kinase.

La cellule endothéliale synthétise alors des métalloprotéases qui vont dégrader la membrane basale des vaisseaux. Cela va favoriser la migration des cellules endothéliales dans l'espace matriciel désorganisé et dégradé qui présente alors la particularité d'avoir une grande perméabilité. Les cellules endothéliales vont alors pouvoir se multiplier, proliférer, d'autant plus qu'elles produisent davantage de VEGFR.

Elles vont aussi produire des molécules d'adhésion. Celles-ci vont permettre la création de filopodes au niveau d'une cellule pionnière (tip-cell) qui va recruter d'autres cellules organisées en tige (stalk-cell) lorsqu'elles sont en contact de la première (Figure 7) et constituent ainsi un bourgeon vasculaire. Cela passe par le système Notch/DLL4(22), mécanisme complexe qui inhibe la phase migratoire induite par le VEGFR-2.

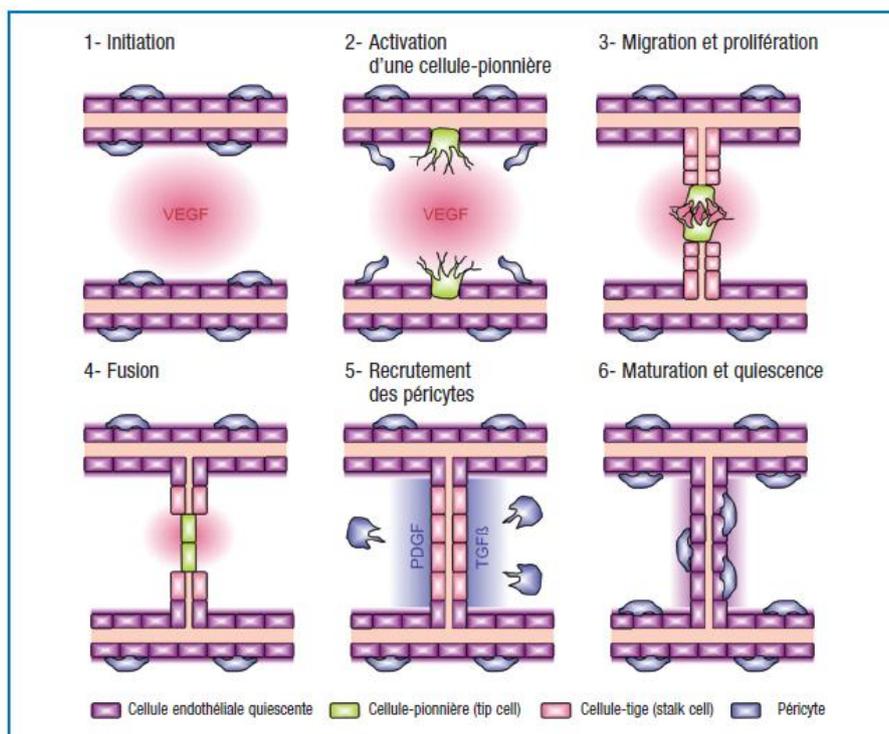


Figure 7 : Voie du VEGF (VEGF ACTU n°21, décembre 2010)

Ce bourgeon vasculaire originel va en rencontrer un autre. Ainsi se développe de nouvelles anastomoses vasculaires, et par conséquent la densité vasculaire augmente.

D'autres récepteurs ou plutôt corécepteurs, interviennent avec le VEGF. Il s'agit des neuropilines 1 et 2 (NRP-1/2) qui n'ont aucune activité propre, ils potentialisent la liaison VEGF-VEGFR (Figure 2).

1.3.1.3 Angiopoïétines (Ang) et récepteurs Tie

En dépit du rôle primordial du VEGF, d'autres facteurs comme les angiopoïétines ont une place dans l'angiogénèse. On en différencie deux isomères. Les Ang1 sont exprimées par les cellules murales péri-endothéliales et/ou les fibroblastes, alors que les Ang2 sont principalement produites par les cellules endothéliales notamment lors d'hypoxie, ou à la suite d'une stimulation par le VEGF(23).

Elles se fixent sur des récepteurs transmembranaires pourvus d'une activité tyrosine kinase, les Tie-1/2.

La liaison d'Ang1 sur Tie-2 est agoniste alors que celle d'Ang2 est antagoniste(24,25). En fait il semble qu'Ang2 puisse être agoniste ou antagoniste selon les circonstances(26).

Ainsi schématiquement, Ang1 joue un rôle de quiescence par son interaction avec Tie2, alors qu'Ang2, fortement exprimée en réponse au VEGF, inhibe la liaison Ang1/Tie2 et favorise alors au niveau des cellules endothéliales la dissociation de leurs jonctions, qui est le substratum à la migration cellulaire. Ceci n'est vrai que si la cellule endothéliale exprime les récepteurs Tie-1 et Tie-2, or ce n'est pas le cas pour toutes les cellules. Dans le cas où la cellule n'exprime que Tie2, Ang1/2 jouent le même rôle de quiescence et donc de survie.

On précisera que dans l'endothélium quiescent, on retrouve peu d'Ang2, ce qui n'est pas le cas dans la phase d'activation de l'angiogénèse.

Cette voie de signalisation est imparfaitement connue, de même que celle des protéines apparentées aux angiopoïétines (ANGPTL) qui interviennent dans l'angiogénèse, le métabolisme glucidique et lipidique(27).

1.3.2 Phase de maturation

Elle fait suite à la phase d'activation précédemment décrite et fait en partie intervenir les mêmes facteurs. On citera à nouveau l'Ang1 qui peut inhiber la transcription de protéines pro-apoptotiques et surtout inhiber la production d'Ang2 en l'absence de VEGF et ainsi favoriser la quiescence vasculaire. Outre Ang1, d'autres facteurs interviennent : PDGF, TGF β et BMP9.

1.3.2.1 PDGF (Platelet Derived Growth Factor)

Le PDGF, est un facteur de croissance qui dérive des plaquettes. Il est codé par quatre gènes PDGF-A/B/C/D, qui permettent l'expression de divers homo ou hétéro-dimères (exemple : PDGF-AA, PDGF-AB). Ces derniers se fixent sur deux types de récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Ces récepteurs, les PDGFR- α et PDGFR- β , ont une similitude structurale et fonctionnelle aux récepteurs du VEGF(28). Les cellules endothéliales expriment le PDGF-BB, alors que les péricytes et cellules musculaires lisses vasculaires expriment le récepteur PDGFR- β . De la sorte, le PDGF-BB va avoir une action paracrine.

Le PDGF-BB favorise le recrutement de progéniteurs mésenchymateux, leur différenciation en péricytes et leurs accolements sur les néo-vaisseaux. Cette étape est indispensable à la maturation et stabilisation des néo-vaisseaux en absence de VEGF(29).

1.3.2.2 TGFβ (Transforming Growth Factor) et BMP-9 (Bone Morphogenetic protein)

Le PDGF-BB, après activation des progéniteurs mésenchymateux (précurseurs des péricytes), va activer le TGFβ, puissant inducteur de fibrose, présent naturellement à la surface des cellules endothéliales(30). Ce-dernier va alors se fixer au niveau des récepteurs transmembranaires, produits du gène ALK-5, qui se trouvent sur la surface membranaire des progéniteurs.

Ce récepteur a une activité sérine/thréonine kinase. La fixation du TGFβ à son récepteur (situé sur ce nouveau péricyte) va entraîner la phosphorylation de facteurs de transcription intracellulaires qui seront donc responsable de la synthèse de la matrice extracellulaire, de la différenciation des progéniteurs mésenchymateux en péricytes(31) et de la maturation vasculaire (Figure 8).

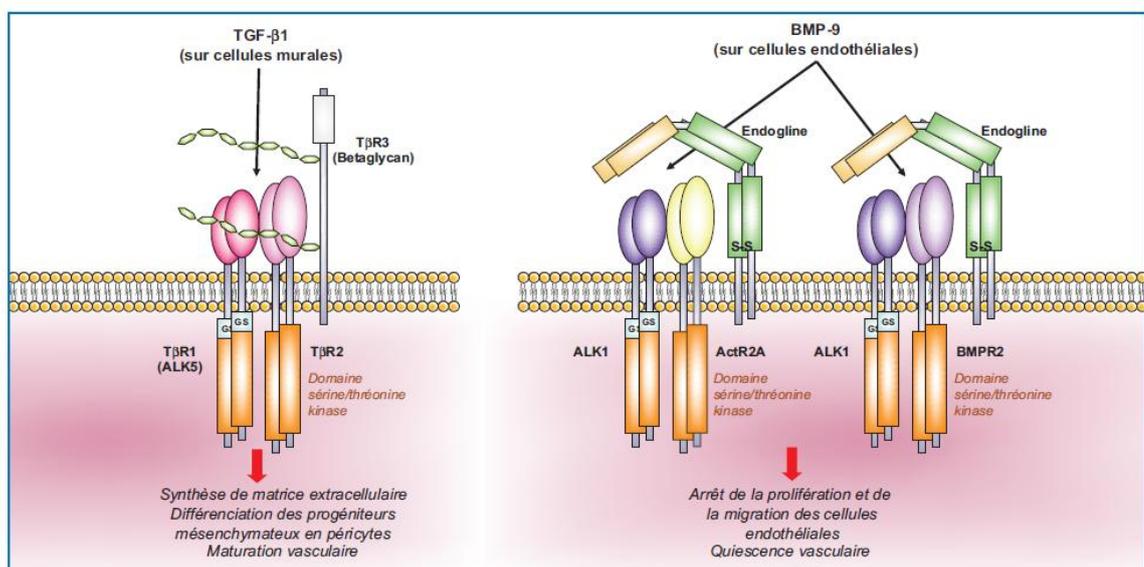


Figure 8 : Signalisation de la famille des TGFβ (VEGF ACTU n°21, décembre 2010)

Le BMP-9, produit par les hépatocytes, est une sous-famille du TGFβ. Il se lie au niveau d'un récepteur qui présente aussi une activité sérine/thréonine kinase, issu du gène ALK-1(32). Ce récepteur est uniquement présent au niveau des cellules endothéliales. Le BMP9 se

comporte comme un puissant inhibiteur d'angiogénèse(33). Il contribue donc au passage à la phase quiescente vasculaire (Figure 8).

On rappellera que le réseau vasculaire nouvellement constitué à l'issue de la maturation est différent de la normale dans le cadre tumoral (Tableau 1).

Ainsi se déroule l'angiogénèse tumorale. Nous avons expliqué les principales voies de signalisation, mais cet exposé n'est pas exhaustif et bien des questions restent sans réponses.

Quoiqu'il en soit, après une phase d'activation, la phase de maturation qui fait suite donne naissance à de nouveaux vaisseaux qui vont pouvoir fournir l'énergie à la tumeur. Ce phénomène s'auto-entretient, ce qui confère à la tumeur son autonomie, d'où l'importance de l'angiogénèse tumorale.

1.4 Implication thérapeutique

La connaissance de l'angiogénèse et surtout de ses différentes voies de signalisation sont à la base du développement de l'ensemble des thérapeutiques anti-angiogéniques. Ces-dernières ont pour but de contrôler la croissance tumorale et/ou la dissémination métastatique, en inhibant l'angiogénèse tumorale.

La plus connue d'entre elles est celle qui vise la voie du VEGF via le VEGF lui-même (cas du bévacicumab) ou ses récepteurs VEGFR (cas du sunitinib et sorafénib), par des molécules anti-angiogéniques proprement dites. Ce sont ces molécules, encore appelées « thérapies ciblées », que nous allons aborder ci-après.

Bien d'autres molécules ont été développées et agissent par des mécanismes différents, à des niveaux différents de l'angiogénèse tumorale.

Une autre approche en cours de développement, repose sur les VDA (Vascular Disrupting Agents). Il s'agit de thérapeutiques capables de détruire des vaisseaux tumoraux installés, donc après angiogénèse. Donc d'un côté les molécules anti-angiogéniques empêchent la néo-vascularisation, quand les seconds (VDA) détruisent les néo-vaisseaux créés.

Ils entraînent une occlusion vasculaire qui évolue vers une nécrose tumorale ischémique, qui prédomine au centre de la tumeur. Aucune molécule de ce genre n'a une autorisation de mise sur le marché ce jour, les développements en sont aux phases II et III.

2. MOLECULES ANTI-ANGIOGENIQUES

Après avoir expliqué les bases physiologiques de l'angiogénèse, nous allons nous intéresser aux trois premières molécules qui ont obtenu leur autorisation d'usage thérapeutique. Il s'agit du bévacizumab, du sunitinib et enfin du sorafénib (Figure 9).

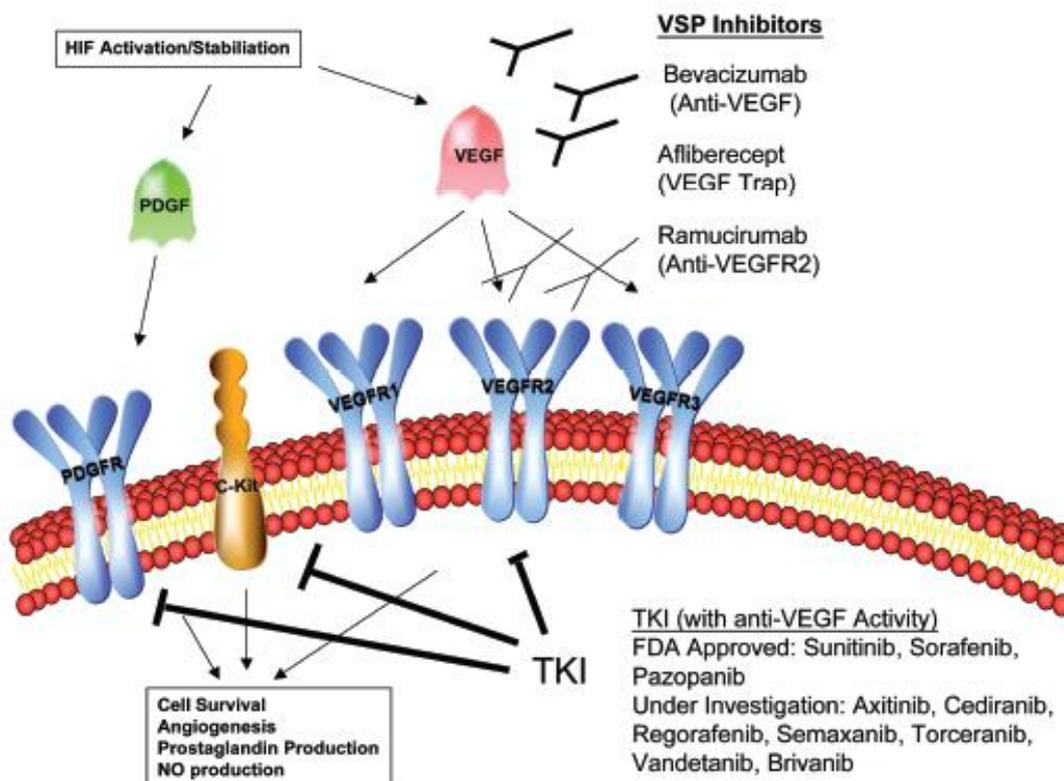


Figure 9 : Acteurs anti-angiogéniques de la voie du VEGF(34)

2.1 Bévacicumab

2.1.1 Généralités et mode d'action

Le bévacizumab (Avasatin[®]) est la première molécule anti-angiogénique qui a été développée en 1997(35) par le laboratoire Genentech/Roche. La FDA aux Etats-Unis, qui correspond à notre ANSM en France a donné sa première AMM en 2004 pour le cancer colorectal métastatique au bévacizumab.

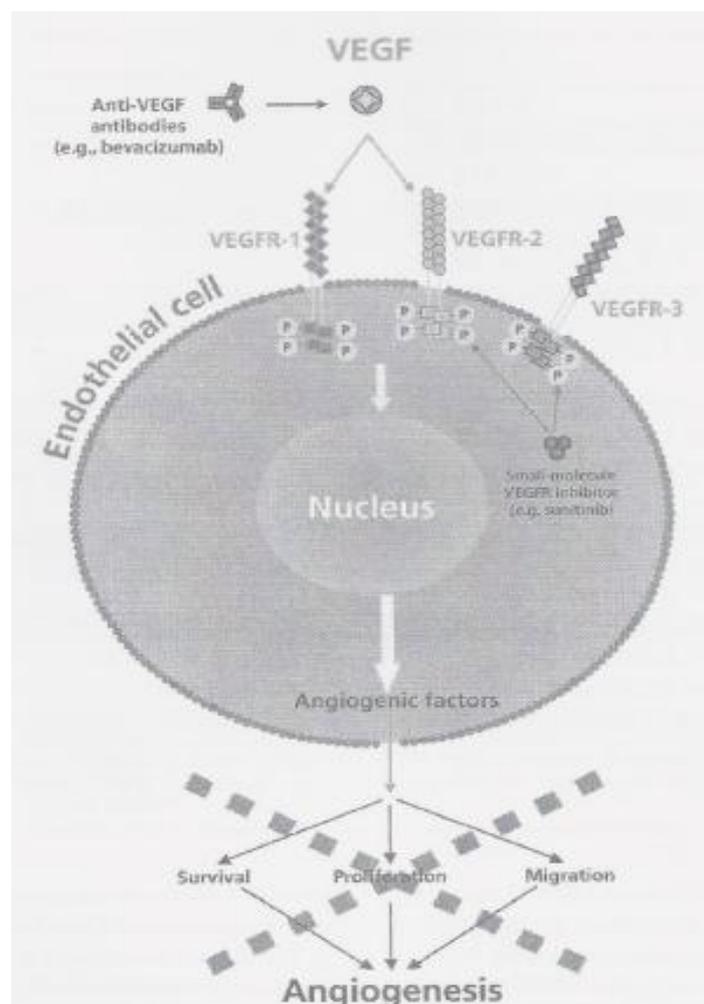


Figure 10 : Bévacicumab et VEGF(36)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (93% d'origine humaine et 7% d'origine murine) de type IgG 1 qui se lie au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique(37)(Figure 10).

Le bévacicumab a une forte affinité pour un épitope présent sur tous les isoformes du VEGF. La fixation du bévacicumab sur cet épitope, chevauche partiellement sur la zone de liaison du VEGF humain à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents à la surface des cellules endothéliales(38).

En conséquence, la neutralisation du VEGF par le bévacicumab, va empêcher la fixation du VEGF sur son récepteur membranaire, avec pour conséquence l'inhibition de l'activité tyrosine kinase intracellulaire indispensable à l'angiogénèse. Ainsi, le bévacicumab va inhiber la prolifération endothéliale en bloquant la transmission du signal nécessaire à la néo-vascularisation, à la croissance et à la dissémination tumorale.

Dès les premiers jours d'administration, la densité micro-vasculaire au sein même de la tumeur diminue(39). On assiste dans le même temps à une réversibilité des anomalies morphologiques (taille, forme) et fonctionnelles (perméabilité) des vaisseaux tumoraux restants(40). L'administration prolongée, inhibe la néo-angiogénèse(41), de sorte qu'un arrêt de traitement s'accompagne rapidement de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux(42).

Le concept de normalisation des vaisseaux tumoraux restants permet d'expliquer l'augmentation de la délivrance des cytotoxiques à la tumeur par une meilleure qualité du réseau vasculaire. Il a donc un effet additif voire synergique avec les autres molécules employées en cancérologie, dites cytotoxiques « classiques »(43). C'est d'ailleurs pourquoi, le bévacicumab est associé à d'autres chimiothérapies.

Cette normalisation s'accompagne d'une meilleure oxygénation tumorale, ce qui rend la tumeur radio-sensible(44). La variabilité de la radiosensibilité varie d'un facteur de un à trois, de condition hypoxique à une situation de normoxie(45,46).

Le mode d'administration du bévacicumab se fait par voie veineuse centrale, en perfusion lente en milieu hospitalier.

Avant de débiter le bévacizumab, il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'évènements thromboemboliques (EP, AVC, AIT, IDM). Si tel est le cas, un délai de six mois à distance de l'évènement est recommandé avant de commencer le bévacizumab. La phlébite n'est pas une contre-indication à débiter le traitement, ou à la poursuivre, mais conduit à une surveillance plus étroite. Ces recommandations sont valables pour le sunitinib et le sorafénib. Les contre-indications à poursuivre le traitement sont mentionnées ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Principales contre-indications à la poursuite des traitements anti-angiogéniques

HTA MALIGNNE	Encéphalopathies hypertensives
	HTA + AVC
	HTA + IDM
	Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure
	HTA + angor
	HTA \geq 118 mm Hg de PAS et/ou \geq 110 mm Hg de PAD
	HTA + poussée d'insuffisance cardiaque
Rénales	MAT
	Syndrome néphrotique
	Insuffisance rénale sévère ou rapidement progressive
Cardio-vasculaire	AVC/AIT
	IDM
	Poussée d'insuffisance cardiaque non contrôlée
	Embolie pulmonaire

2.1.2 Indication

Le bévacizumab est indiqué :

- Dans le cancer colorectal métastatique
- Dans le cancer du sein métastatique
- Dans le cancer bronchique non à petites cellules

- Dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique
- Dans le glioblastome
- Dans le cancer de l'ovaire.

2.1.3 Effets secondaires

Il est à noter que les effets secondaires des trois molécules étudiées sont très proches ; on peut clairement parler « d'effets de classe ».

2.1.3.1 Cardio-vasculaires

L'hypertension est de loin l'effet secondaire le plus fréquent sur le plan cardio-vasculaire et elle est dose dépendante(47). Il est important de préciser que cette HTA, en plus d'être dose dépendante, est :

- Rapide à l'initiation du traitement(48–50), chez tous les patients, qu'ils soient normo-tendus ou pas à la base ;
- Réversible à l'arrêt(49);
- Cancer primitif dépendante(51,52)
- Age et comorbidités (antécédent HTA par exemple) dépendants(34).

Tout ceci vaut également pour les deux autres molécules étudiées, le sorafénib et le sunitinib.

Pour le bévacizumab, l'incidence de l'hypertension, tous stades confondus va de 2,7 à 32% pour le bévacizumab à faible dose (3.5 à 7.5mg/kg) et de 17,6 à 36% pour le bévacizumab à forte dose dans la méta-analyse de Zhu(47). Pour les HTA grade 3, l'incidence s'élève respectivement à 8,7 et 16% pour les faibles et hautes doses.

L'étude de Hurwitz et coll. de 2004 (53), qui est une des premières, retrouve une incidence de 22.4% tous grades confondus.

D'autres méta-analyses plus récentes confirment l'augmentation de tension artérielle quelque soit le grade. La méta-analyse d'An(51) retrouve

une incidence de 8% (grade 3) alors que dans celle de Ranpura(52), elle est de 7,9% (grade 3 et 4) et de 23.6% (tous grades). Elles confirment par ailleurs la relation dose dépendante.

Une hypertension mal contrôlée peut évoluer vers un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, dont le diagnostic se confirme par IRM cérébrale. Ce syndrome associe une hypertension artérielle aiguë, céphalées, troubles de la vision et trouble de la conscience. L'IRM retrouve des signaux hyper-intenses en T2 dans les lobes occipitaux. Le traitement de l'hypertension normalise l'état clinique et l'IRM(54).

On retrouve également une majoration du risque d'évènements thromboemboliques artériels (AVC, AIT ou IDM) sous bévacizumab(53,55,56), sunitinib et sorafénib(57) qui conduisent à une contre-indication définitive (Tableau 2), à la poursuite du traitement. Cette majoration de risque a été remise en cause en 2011 par une étude(58). Cette dernière démontre par ailleurs que l'âge, les facteurs de risques cardio-vasculaires et les antécédents d'accidents thromboemboliques artériels ne majorent pas le risque d'accidents ischémiques sous bévacizumab.

Pour ce qui est des accidents thromboemboliques veineux, la controverse existe quand à la majoration de risque d'EP ou de phlébite sous agents anti-angiogéniques. En effet, l'imputabilité du cancer dans la survenue de tels évènements n'est plus à démontrer, mais le NO pourrait être également déterminant. Le NO joue un rôle dans l'hémostase(59) par une action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion des leucocytes à la surface endothéliale. Les anti-VEGF diminuent la production et la biodisponibilité du NO sanguin et vasculaire(60), ce qui a pour effet de favoriser les phlébites et EP.

Pour autant, les études sur le sujet semblent plus en faveur d'une absence de majoration du risque(53,55,61). La méta-analyse de Nalluri et

ses collaborateurs est une des seules à prouver le contraire(62). Une étude de 2011, avance que le risque d'accident thromboembolique veineux est davantage fonction du terrain et surtout du type tumoral(63).

Des cas d'insuffisance cardiaque avec diminution asymptomatique de la FEVG ou au contraire symptomatique ont également été rapportés. Ces derniers évènements surviennent plus majoritairement chez des patients hypertendus, ou à risque sur le plan coronarien. Par ailleurs, la fréquence de cet évènement est en partie liée à l'utilisation concomitante ou antérieure d'autres agents cytotoxiques, tels les anthracyclines pour ne citer qu'eux, qui ont également des effets sur le cœur.

A partir de là il apparaît évident qu'il est nécessaire de surveiller l'apparition éventuelle d'une HTA et de la prendre en charge au besoin.

2.1.3.2 Rénales

Le traitement par bévacizumab peut être à l'origine d'une protéinurie, complication rénale la plus souvent retrouvée. On rapporte une incidence tous grades confondus de 23% dans plusieurs études(64,65). Il est à noter que cette protéinurie peut survenir rapidement ou pas, et qu'elle est souvent corrélée à une hypertension. Une étude montre de manière significative ($p \leq 0.001$), que les patients sous traitement anti-angiogénique qui développent une protéinurie sont plus susceptibles de devenir hypertendus(66).

Il n'est pas clairement établi s'il s'agit d'une résultante de l'hypertension avec une atteinte glomérulaire ou un effet secondaire propre, qui pourrait s'expliquer par le mécanisme d'action du bévacizumab(67) comme on le verra ci-après. Enfin, elle est plus fréquente chez les patients atteints d'un cancer rénal.

Cette protéinurie est réversible à l'arrêt du traitement et sans conséquence sur la fonction rénale(68). Elle est par ailleurs dose dépendante(47). Il est important de prendre en considération ce risque rénal lors de la co-prescription de thérapeutiques tels que les AINS ou les biphosphonates car ils peuvent aggraver cette protéinurie(47). Une surveillance régulière par bandelette urinaire est recommandée avant d'initier le traitement et avant chaque nouvelle cure, complétée au besoin par une protéinurie des 24 heures. Nous y reviendrons ultérieurement.

La complication rénale la plus grave, mais la moins fréquente, reste le syndrome néphrotique, lorsque cette protéinurie s'élève au-dessus de 3gr/24h avec une hypoalbuminémie inférieure à 30gr/L. Le syndrome néphrotique contre-indique alors la poursuite du traitement anti-angiogénique(67).

On signalera par ailleurs sur le plan néphrologique quelques rares cas de néphrites interstitielles, glomérulopathies prolifératives et surtout des micro-angiopathies thrombotiques (69–71)(Figure 11).

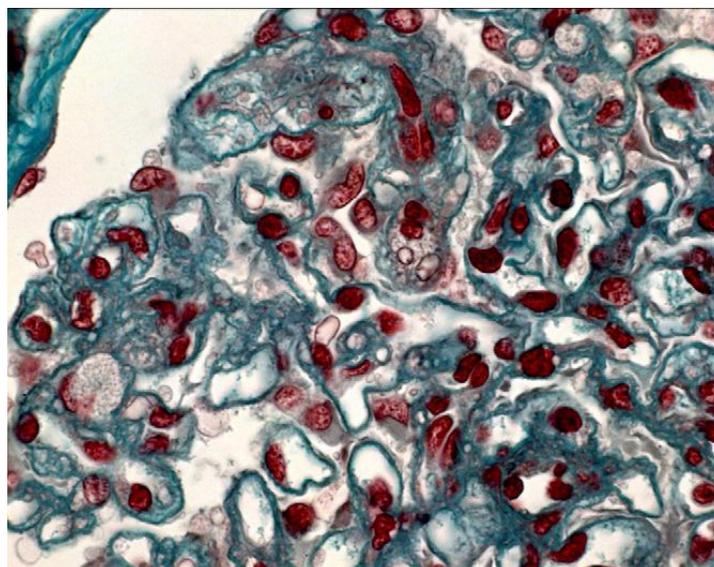


Figure 11 : Biopsie rénale sous anti-VEGF compliquée d'une MAT(68).

Pour comprendre la physiopathologie de la protéinurie, il faut partir du postulat suivant. Le rein, hautement vascularisé, est l'organe où le VEGF et son récepteur sont le plus exprimé naturellement(72). Le VEGF sécrété par les podocytes va agir sur un mode autocrine sur les cellules endothéliales,

pour constituer l'endothélium fenêtré des glomérules au sein d'un vaste réseau capillaire qui va filtrer chaque jour 180 litres de sang.

Cette protéinurie s'explique sur le plan physio-pathologique par une atteinte de cet endothélium fenêtré qui sépare le sang glomérulaire rénal de l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman.

L'excrétion des protéines dans les urines est quasiment nulle chez le sujet sain grâce à cet endothélium qui les filtre. L'inhibition du VEGF va avoir un intérêt au niveau de la tumeur, mais au niveau du rein cela va entraîner une modification morphologique de cet endothélium avec détachements des cellules endothéliales de la membrane basale glomérulaire, disparition des podocytes et altération des diaphragmes de fente expérimentalement sur des souris(72-74).

De l'inhibition du VEGF, il résulte alors une plus grande perméabilité de la barrière endothéliale glomérulaire avec l'apparition d'une protéinurie.

Alors, est-ce la toxicité rénale propre des anti-VEGF qui génère cette protéinurie, ou les effets rénaux d'une hypertension artérielle concomitante sous anti-angiogéniques ? En fait les deux théories se tiennent et sont retenues actuellement (Figure 12). Il est probable que l'origine soit multifactorielle et fasse intervenir d'autres mécanismes.

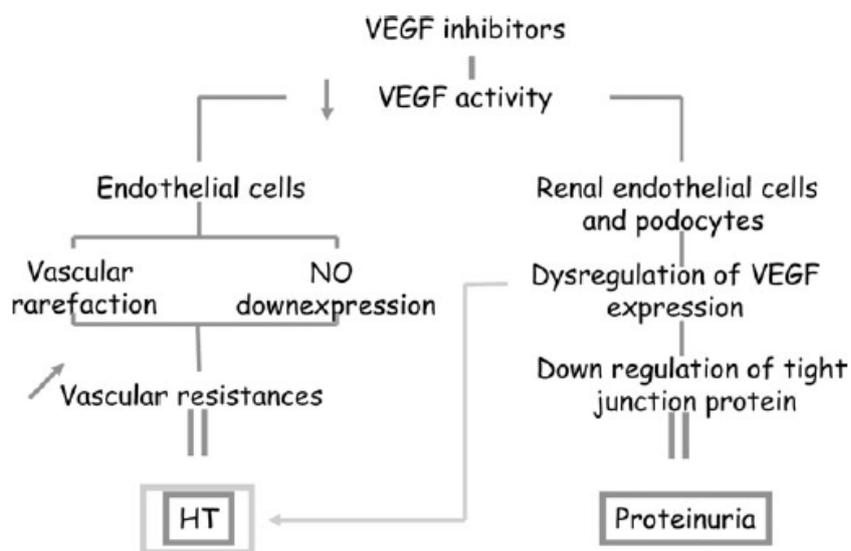


Figure 12 : Synthèse des mécanismes de la protéinurie sous anti-VEGF(75)

2.1.3.3 Digestives

Les effets secondaires digestifs peuvent être graves voire mortels, mais heureusement peu fréquents. Il s'agit de perforations digestives voire de fistules ou hémorragies digestives. L'ensemble de ces effets nécessite un arrêt définitif du traitement.

2.1.3.4 Hématologiques

Elles sont rares. On retrouve des cas d'hémorragies qui doivent conduire à l'arrêt définitif du traitement lorsqu'elles sont de grade 3 ou 4. Les plus fréquentes de ces hémorragies sont les épistaxis, hémoptysies ou hémorragies digestives.

2.1.3.5 Autres

Enfin on signalera de rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Il convient de signaler qu'un arrêt du traitement anti-angiogénique avant une chirurgie et pour une durée d'un mois en post-opératoire est recommandé afin d'éviter tout retard de cicatrisation(76).

2.2 Sunitinib

2.2.1 Généralités et mode d'action

Le sunitinib (Sutent[®]) est un inhibiteur multi-cible de protéine-kinase développé par le laboratoire américain Pfizer. Il agit à la fois sur les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-1 et VEGFR-2), sur le récepteur du facteur de cellule souche (KIT), sur le récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), sur les récepteurs des facteurs de croissance plaquettaire (PDGFR- α et PDGFR- β), sur le récepteur du facteur stimulant la formation des colonies (CSF-1R) et enfin sur le récepteur du facteur neutrophique de la lignée gliale (RET)(77-79) (Figure 13). Son action multi-cible explique son emploi en monothérapie.

La formule chimique (Figure 14) de dérivé indole lui confère une grande stabilité et solubilité. Ces caractéristiques pharmacologiques permettent l'administration orale de la molécule. Au niveau cellulaire, du fait de son faible poids moléculaire, le sunitinib traverse la membrane cellulaire pour aller se fixer sur les récepteurs du VEGF, dans leurs parties intracellulaires, de la cellule endothéliale vasculaire.

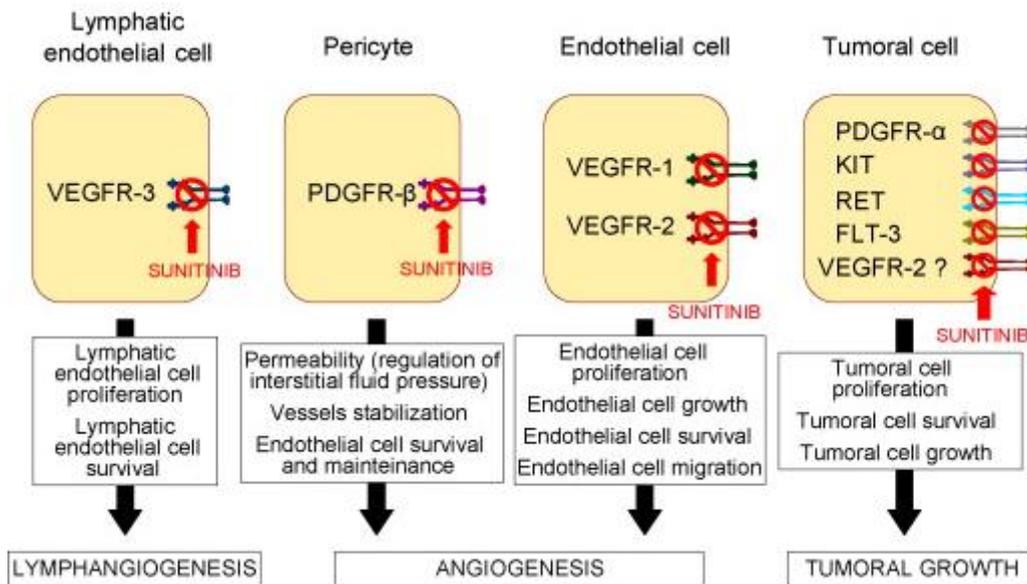


Figure 13 : Cibles du sunitinib(80)

Comme indiqué au début du paragraphe, le sunitinib est multi-cible et il n'agit pas que sur le VEGFR. Dans tous les cas, il inhibe les récepteurs quelque soit le type cellulaire concerné dans leurs parties intracellulaires (Figure 13).

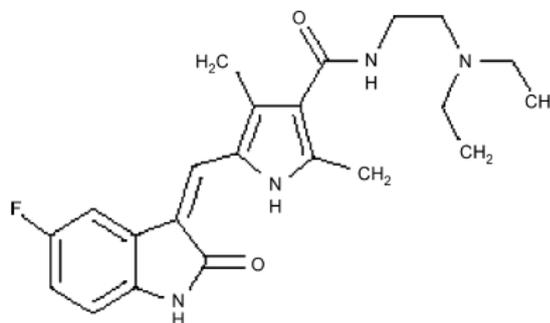


Figure 14 : Formule biochimique du sunitinib(14)

Ainsi fixé, le sunitinib ne va pas comme le bévacicumab empêcher la fixation du VEGF-1 ou VEGF-2 sur son récepteur. Il va bloquer la transmission de l'activité tyrosine kinase. En effet, quand le VEGF se fixe sur son récepteur, il provoque normalement une phosphorylation de la partie intracellulaire du récepteur au VEGF, qui déclenche alors une activité tyrosine kinase(81). Le sunitinib, inhibe cette phosphorylation et donc par la même l'activité angiogénique de la cellule.

Le mode d'action est donc différent du bévacicumab, mais similaire à celui du sorafénib. La conséquence reste identique sur le plan cellulaire, à savoir l'inhibition de la croissance tumorale.

2.2.2 Indication

Le sunitinib est indiqué dans le traitement de patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

Le sunitinib est également indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique et depuis peu dans le traitement du carcinome neuro-endocrine du pancréas non résécable, bien différencié, avancé et/ou métastatique (pancreatic NET).

Il est souvent employé en monothérapie de part son action multi-cible tout comme le sorafénib, contrairement au bévacicumab.

2.2.3 Effets secondaires

De très nombreux effets secondaires ont été rapportés avec le sunitinib. Les effets secondaires du sunitinib sont d'ailleurs communs avec le sorafénib pour la plupart d'entre eux. Les principaux effets secondaires du sunitinib (Tableau 3) sont rapportés en termes de fréquence, grade et conduite à tenir.

Tableau 3 : Effets secondaires du sunitinib(91)

Manifestation	Fréquence	Sévérité	Conduite à tenir	Remarques
Asthénie	50 %	Grades I et II Grades III et IV	Pas de modification de dose Suspension temporaire du traitement	Rechercher une hypothyroïdie
Anorexie	10 à 20 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	Rechercher une hypothyroïdie
Diarrhée	50 à 60 %	Grades I et II dans 90 % des cas Grades III et IV	Pas de modification de dose Suspension temporaire du traitement	
Nausées et vomissements	15 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	Éviter les sétrons et les antidopaminergiques
Stomatite	30 %	Grades I et II	Pas de modification de dose	
Neutropénie	70 à 80 %	Grades I et IV	Pas de modification de dose	
Thrombopénie	70 à 80 %	Grades I et IV	Pas de modification de dose	
Hypothyroïdie	85 %		Pas de modification de dose	Peut majorer l'asthénie, l'anorexie
HTA		Grades I et II Grades III et IV	Pas de modification de dose Suspension temporaire du traitement	Auto-surveillance ; les dérivés nitrés sont contre-indiqués
Syndrome main-pied		Grades I et IV	Suspension temporaire du traitement	Reprise à pleine dose dès disparition des symptômes
Hémorragie	20 à 30 %	Grades I et II	Suspension temporaire du traitement	Les anticoagulants oraux et les antiagrégants plaquettaires sont contre-indiqués
Diminution de la FEVG	10 à 15 %		Suspension du traitement en cas de baisse de la FEVG en dessous de 50 % ou de 20 % par rapport à la mesure de référence	

2.2.3.1 Cardio-vasculaires

L'hypertension constitue l'effet secondaire le plus fréquent sur le plan cardiovasculaire(78). Le sunitinib présente une incidence qui varie de 15 à 47%, tous grades confondus(82–86). Dans des études plus récentes avec des échelles différentes de classification de tension artérielle (nous y reviendrons dans la partie suivante), l'incidence est plus élevée et varie de 48.6% à 81% dans deux études de 2011 et 2012(87,88).

Le sunitinib peut également favoriser l'allongement de l'espace QT(89), et/ou une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche(FEVG) avec un risque de décompensation cardiaque grave majoré par la présence d'une hypertension(82,90). C'est pourquoi il est

recommandé d'équilibrer la tension artérielle avant de débiter le traitement, de réaliser un ECG 12 dériviations pour dépister un allongement du QT et une échographie cardiaque.

Sur le plan physiopathologique, la toxicité cardiaque des agents anti-angiogéniques est indirecte.

Dans le cadre d'un traitement par anti-VEGF, la tension artérielle augmente de manière quasi systématique sans qu'on parle d'hypertension pour tous les patients. Cette majoration de tension artérielle, quelque soit son niveau, génère une augmentation de la charge cardiaque.

Naturellement en l'absence de molécules anti-angiogéniques, cela se traduit alors par une angiogénèse adaptative au niveau cardiaque, qui pour répondre à la charge qui augmente va s'hypertrophier via les cardiomyocytes.

Dans le cas contraire, donc sous anti-VEGF (Figure 15), on assiste à un déséquilibre entre les besoins des cardiomyocytes et les apports d'énergie via le réseau d'irrigation sanguine. La FEVG diminue alors et on peut rapidement voir apparaître une insuffisance cardiaque(92). Cette hypothèse a été déduite des travaux d'Isumiya sur la souris(93).

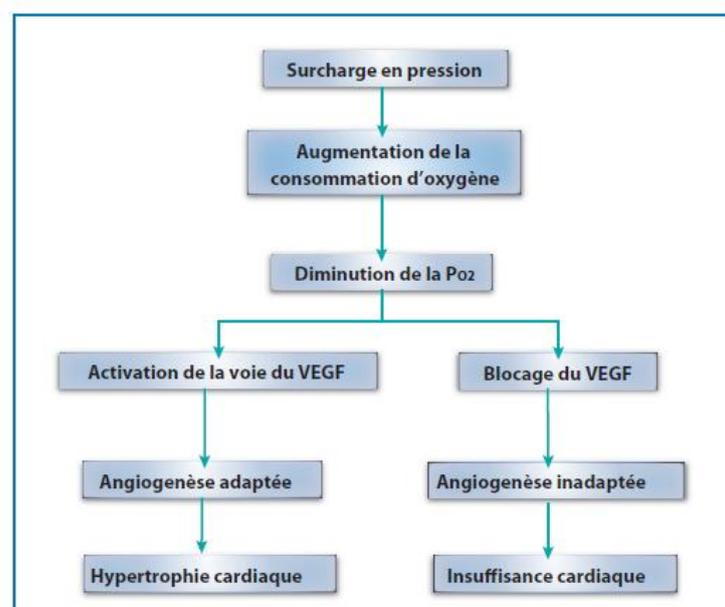


Figure 15 : Hypertrophie cardiaque physiologique ou insuffisance cardiaque sous anti-VEGF (VEGF ACTU n°19, juin 2010)

Il ressort de la littérature que cette insuffisance cardiaque sous traitements anti-angiogéniques(82,90) survient quasi exclusivement chez des patients avec des comorbidités cardiaques, ou chez des patients hypertendus à la base.

D'autres mécanismes interviennent dans ce cadre là et la toxicité cardiaque peut prendre d'autres formes (comme la toxicité directe sur les mitochondries des agents anti-angiogéniques).

2.2.3.2 Gastro-intestinaux

La diarrhée est de loin l'effet secondaire le plus fréquent sur le plan digestif. On retrouve par ailleurs des nausées, vomissements, douleur abdominale et anorexie. Sur le plan des muqueuses, la stomatite est la plus fréquente(91).

2.2.3.3 Cutanés

Le syndrome main pied (Figure 16 et Figure 17) apparaît trois à quatre semaines après le début du traitement. Les autres manifestations les plus fréquentes sont l'érythème, l'hyperkératose douloureuse, le blanchiment des poils et des cheveux, l'érythème scrotal psoriasiforme, la coloration jaunâtre de la peau (Figure 18). On peut également voir un œdème périorbitaire, une peau sèche ou des hémorragies en flammèches sous unguéales.



Figure 16 : Syndrome main pied(91)



Figure 17 : Syndrome main pied(91)



Figure 18 : Coloration jaune des téguments(91)

Il est à ce titre recommandé en prévention, de réaliser des soins de pédicure avant traitement si besoin et surtout d'employer des chaussures ouvertes avec semelles absorbantes sans points d'appuis vicieux. L'usage de crème hydratante et/ou cicatrisante sera également conseillé de manière quotidienne voire pluriquotidienne.

2.2.3.4 Hématologiques

Toutes les lignées sanguines peuvent être touchées, mais l'anémie reste la plus fréquente.

On rapporte également des hémorragies sans thrombopénie, dont l'épistaxis revient en premier lieu. Plus rarement on retrouve des rectorragies, gingivorragies, hématémèses.

Il est recommandé de réaliser une NFS en début de chaque cycle.

2.2.3.5 Généraux, endocriniens

L'hypothyroïdie constitue l'effet secondaire le plus fréquent du sunitinib, sur le plan endocrinien. Il est recommandé de réaliser une TSH avant de débiter le traitement. L'hypothyroïdie peut aggraver l'asthénie, mais l'asthénie peut être indépendante de l'hypothyroïdie.

2.2.3.6 Néphrologiques

De rares cas de néphropathies interstitielles aiguës et de MAT ont été rapportées(94,95). La fonction rénale peut être altérée sous sunitinib(96). Les molécules anti-angiogéniques peuvent par ailleurs générer une protéinurie, qui lorsqu'elle est supérieure à 3gr/24h et associée à une albuminémie inférieure à 30gr/L signe le syndrome néphrotique. La molécule doit alors être arrêtée et contre-indiquée par la suite.

2.2.4 Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du sunitinib passe par le CYP3A4 (entité du cytochrome P450). Toute prise concomitante d'une molécule inductrice du CYP3A4 génère une diminution d'efficacité du sunitinib. Il en sera ainsi avec la carbamazépine, les barbituriques ou la rifampicine pour ne citer qu'eux ou encore le millepertuis(78,91).

A l'inverse, l'association du sunitinib avec des molécules inhibitrices du CYP3A4 tels les macrolides, les produits azolés comme le kétoconazole, les

inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (comme le vérapamil ou le diltiazem), l'amiodarone ou la cimétidine peut entraîner un surdosage par accumulation et par conséquent générer des effets secondaires sévères(78,91). Il en est de même avec le jus de pamplemousse qui est un puissant inhibiteur du cytochrome P450.

Il est à préciser que les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques tels que la nifédipine(adalate[®]) induit une sécrétion de VEGF(68,97) ; l'amlopidine (amlor[®]) et la nicardipine (loxen[®]) sont aussi des substrats du CYP3A4(68). Il faudra donc les employer avec précaution au besoin.

Ces risques d'interactions sont importants et surtout à prendre en considération dans la prise en charge de l'hypertension. Nous y reviendrons ultérieurement dans l'étude.

2.3 Sorafénib

2.3.1 Généralités et mode d'action

Le sorafénib (Nexavar[®]) développé par les laboratoires Bayer Schering Pharma est également un inhibiteur multi-cible de protéine kinase comme le sunitinib. Il présente en réalité les mêmes cibles moléculaires intracellulaires, mais il agit également sur la voie de signalisation Raf/Ras(35,98-100). Le sorafénib (Figure 19) est donc une autre molécule anti-angiogénique de la voie du VEGF.

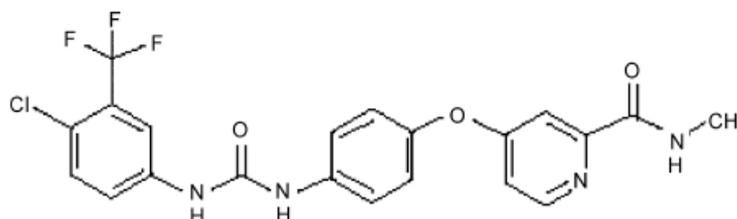


Figure 19 : Formule biochimique du sorafénib(14)

Si les cibles sont les mêmes, le mode d'action l'est tout autant avec une action anti-tumorale et une action anti-angiogénique, nous n'y reviendrons pas.

Il importe de souligner que, le sorafénib est tout comme le sunitinib, une thérapie anti-angiogénique de prise orale à prescription réservée aux spécialistes hématologues, cancérologues et/ou médecins compétents en oncologie. Son caractère multi-cible explique, là encore son usage en monothérapie.

2.3.2 Indication

Le sorafénib est indiqué dans la prise en charge du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement de première ligne à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 ou chez les patients pour qui ces traitements paraissent inadaptés.

Il est par ailleurs indiqué dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique.

2.3.3 Effets secondaires

Les effets secondaires du sorafénib(101,102) sont semblables à ceux du sunitinib, avec une fréquence toutefois différente. Ils sont dominés par des effets cutanés à type de rash, syndrome main pied ou alopecie et de symptômes digestifs avec en premier lieu la diarrhée, nausée, vomissement et douleur abdominale.

L'asthénie est très fréquente. En revanche, on ne retrouve presque pas d'atteinte hématologique hormis une anémie.

Sur le plan cardiovasculaire, l'hypertension reste l'effet le plus fréquent avec une incidence qui varie de 17 à 43%(99,101,103-106). Dans une étude plus récente avec une classification différente, l'incidence s'élève à 51.4% dans l'étude de Smitz de 2012(107).

2.3.4 Interactions médicamenteuses

Métabolisé par le cytochrome P450 et notamment par l'enzyme CYP3A4, les risques d'interaction sont identiques à ceux du sunitinib.

3. HYPERTENSION ARTERIELLE

3.1 Epidémiologie

L'hypertension artérielle constitue un problème de santé publique majeure en France de prévalence élevée, qui touche entre 14 et 15 millions de patients (FLAHS 2012) avec un coût estimé en 2010 supérieur à deux milliards d'euro par an (HAS 2010). A titre de comparaison, en 2003 on comptait 8 millions de patients hypertendus (ANAES 2003).

La prévalence de l'hypertension en France métropolitaine s'élève à 31% dans l'étude ENNS(108) (Etude Nationale Nutrition Santé) menée en 2006-2007. L'étude porte sur un échantillon d'adulte de 18 à 74 ans (3115 personnes), de toute la France métropolitaine. La prévalence est plus élevée chez les hommes, à hauteur de 34% contre 28% pour les femmes.

Dans l'étude MONA LISA(109), la prévalence s'élève à 47% chez les hommes et 35% chez les femmes. Cette étude menée entre 2005 et 2007, concerne 4825 sujets âgés de 35 à 74 ans issus de trois départements métropolitains (Nord, Bas-Rhin, Haute-Garonne).

La prévalence augmente avec l'âge (Tableau 4). Ceci explique l'augmentation de la prévalence en France avec le vieillissement de la population.

L'étude FLAHS(110) menée en 2009 retrouve une prévalence de 30.2% sur un échantillon de 3838 personnes âgés de 35 à 74 ans, vivant en France. Mais cette étude a été menée par voie postale, sans examen clinique et donc sans prise de tension artérielle. Ainsi, sont considérés comme hypertendus, les seuls patients ayant un traitement antihypertenseurs. Or, seulement 75% (ENNS) et 80% (MONA LISA) des patients hypertendus sont traités. Par conséquent cette étude sous-évalue la prévalence.

En termes d'incidence, on dispose de peu d'études sur le sujet. Entre 1988 et 2001, l'incidence s'évalue à 10 ans en France à 19.9%(111). Les

9777 patients inclus dans l'étude étaient âgés de 16 à 68 ans. L'incidence s'élève à 47,4% pour la décade de 60 à 69 ans. Aux Etats-Unis, entre 1974 et 1994, l'incidence à quatre ans était de 16% jusqu'à 64 ans et de 35% à partir de 65 ans(112).

Entre 1992 et 2007, l'incidence relevée en France en six ans s'élève à 41.5% pour les hommes et 37.8% pour les femmes(113) de 60 ans et plus.

Tableau 4 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'hypertension dans 2 études françaises

	35-44 ans		45-54 ans		55-64 ans		65-74 ans	
	ENNS	MONA LISA						
Hommes								
Prévalence (%)	19	24	43	46	62	63	70	80
HTA connue (%)	23	40	40	47	55	57	60	68
HTA connue traitée (%)	58	49	60	59	85	80	91	92
HTA traitée contrôlée (%)	ND	30	47	24	43	27	34	20
Femmes								
Prévalence (%)	13	9	31	32	44	50	65	71
HTA connue (%)	55	51	53	60	62	67	69	71
HTA connue traitée (%)	61	52	78	79	91	85	95	90
HTA traitée contrôlée (%)	ND	69	64	48	59	41	50	28

Source : BEH 49-50, décembre 2008

3.2 Définition

3.2.1 Définition et Normes

La tension artérielle se définit à partir de la valeur de la PAS et/ou de la PAD. Les valeurs normales diffèrent selon le mode de mesure employé (Tableau 5).

En pratique courante, nous usons préférentiellement de la définition faite au cabinet, de part sa facilité de réalisation et de la non-indication des autres modes de mesure pour tous les patients. Nous y reviendrons ultérieurement, car à ce titre les choses évoluent.

Ainsi, nous retiendrons que toute PAS supérieure à 140 mmHg et/ou PAD supérieure à 90 mmHg permet de définir une hypertension artérielle, lorsque la pression artérielle est évaluée au cabinet.

Tableau 5 : Valeurs normales de pression artérielle selon le mode de mesure (HAS 2010-SFHTA2012)

	Normes en mmHg	
	PAS	PAD
Cabinet	<140	<90
Auto-mesure	<135	<85
MAPA 24h	<130	<80
MAPA diurne(114)	<135	<85
MAPA nocturne(114)	<120	<70

En ce qui concerne le mode de mesure, on distingue donc la prise de tension artérielle au cabinet, de l'auto-mesure en ambulatoire, et de la MAPA sur 24h (Holter-tensionnel). Nous développerons plus loin ces différents modes de mesure.

Il convient de préciser que dans 90% des cas, l'hypertension est dite essentielle. Seulement dans 10% des cas, elle est secondaire à une maladie sous-jacente.

3.2.2 Niveau tensionnel

Si l'on définit un seuil à partir duquel on parle d'hypertension, on définit également différents niveaux d'hypertension (Tableau 6).

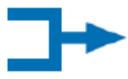
Depuis une dizaine d'années, se développe le concept de « pré-HTA » (Tableau 7), lorsque la PAS est comprise entre 120 et 139 mmHg et la PAD comprise entre 80 et 89 mmHg. On retrouve ce concept dans la classification de la JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee) de 2003(115), toujours d'actualité.

Tableau 6 : Graduation des niveaux tensionnels selon la HAS

Tension artérielle		PAS mmHg	PAD mmHg
Normale	-	<140	<90
HTA légère	Grade 1	140-159	90-99
HTA modérée	Grade 2	160-179	100-109
HTA sévère	Grade 3	≥180	≥110

La Société Européenne de l'Hypertension (ESH) et la Société Européenne de Cardiologie (ESC) ont publié en 2003(116) et 2007(117) un guide de prise en charge de l'hypertension artérielle dont les différents grades de tension artérielle (Tableau 8) répondent à une définition différente de la classification américaine, sur les niveaux tensionnels qui définissent la pré-hypertension dans la JNC 7.

Tableau 7 : Changement de classification de la pression artérielle entre JNC 6(1997) et JNC 7(2003)(115)

JNC 6 CATEGORY	SBP/DBP	JNC 7 CATEGORY
OPTIMAL	<120/80	 NORMAL
NORMAL	120-129/80-84	 PREHYPERTENSION
BORDERLINE	130-139/85-89	
HYPERTENSION	≥140/90	 HYPERTENSION
STAGE 1	140-159/90-99	 STAGE 1
STAGE 2	160-179/100-109	 STAGE 2
STAGE 3	≥180/110	

La publication de 2007 de l'ESH, remet en cause la classification du niveau tensionnel, pourtant retenue à cause de son caractère universelle. Elle insiste cependant sur la nécessité de prendre en compte davantage le niveau de risque de chaque individu pour déterminer le seuil d'hypertension. Nous y reviendrons plus tard. Elle définit une HTA systolique qui si elle associe à une PAD basse, c'est-à-dire inférieure à la normale, doit être considérée comme un élément de majoration du risque. Enfin, si la PAS et la

PAD se situent dans des niveaux différents, la catégorie la plus élevée conditionne la quantification du risque cardio-vasculaire.

Tableau 8 : Définition et classification de la tension artérielle (en mmHg) (ESH 2007) (117)

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120-129	and/or	80-84
High normal	130-139	and/or	85-89
Grade 1 hypertension	140-159	and/or	90-99
Grade 2 hypertension	160-179	and/or	100-109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

Isolated systolic hypertension should be graded (1, 2,3) according to systolic blood pressure values in the ranges indicated, provided that diastolic values are <90 mmHg. Grades 1, 2 and 3 correspond to classification in mild, moderate and severe hypertension, respectively. These terms have been now omitted to avoid confusion with quantification of total cardiovascular risk.

Nous reviendrons ultérieurement sur ces classifications et leurs incidences en cancérologie.

3.2.3 Risque cardio-vasculaire (RCV)

A partir des différents niveaux de tension artérielle, on peut définir le RCV global, dans le cadre d'une prévention primaire. Le RCV permet d'évaluer la probabilité d'avoir un évènement cardio-vasculaire dans les 10 ans.

Pour estimer le RCV, il convient de tenir compte des autres facteurs de risques cardio-vasculaires (HAS 2005) suivant :

- Les antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce :
 - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin ;
 - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin ;
 - AVC précoce avant 45 ans d'un parent proche.

- L'âge, supérieur à 50 ans pour les hommes et supérieur à 60 ans pour les femmes.
- Le tabagisme actuel ou sevré depuis moins de trois ans.
- Le diabète traité ou non.
- La dyslipidémie définie par :
 - un LDL-cholestérol ≥ 1.60 g/L (4.1mmol/L)
 - un HDL-cholestérol ≤ 0.40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe.
- Un HDL-cholestérol ≥ 0.60 g/L (1.5mmol/L) est protecteur et permet de soustraire un facteur de risque.

Les facteurs de risques définis, on peut alors stratifier le RCV comme indiqué dans le tableau ci-dessous d'après les recommandations de l'ESH/EHC 2007 (Tableau 9).

Tableau 9 : Stratification du RCV

Autres FdR, AOC ou maladies	Pression artérielle (mmHg)				
	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-85	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA Grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA Grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA Grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre FdR	Risque standard	Risque standard	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré
1-2 FdR	Risque peu majoré	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque modérément majoré	Risque très fortement majoré
3 FdR ou plus, AOC, SM ou diabète	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque très fortement majoré
Maladie CV établie	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré

Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories. Les risques faible, modéré, élevé et très élevé se réfèrent au risque à 10 ans de survenue d'un événement cardiovasculaire fatal ou non. Le terme « majoré » indique que dans chacune de ces catégories, le risque est plus élevé que la moyenne. FdR : facteur de risque, AOC : atteinte des organes cibles, SM : syndrome métabolique. La ligne pointillée indique comment la définition de l'hypertension doit être modulée, en fonction du risque cardiovasculaire global.

D'autres tables d'évaluation du RCV peuvent être employées telles que la grille SCORE(118) (Annexe 1) ou celle de Framingham (la plus connue d'entre elles)(Annexe 2). Nous ne reviendrons pas sur les avantages et inconvénients de chacune d'entre elles, on précisera juste que la première est d'utilisation plus européenne et la seconde américaine.

Le score de la table de Framingham peut être employé en Europe en le divisant d'un facteur 1.5 pour tenir compte du risque coronarien plus important aux Etats-Unis, qui par voie de conséquence surestime le RCV à 10 ans en Europe(119–121).

L'évaluation du RCV n'a d'intérêt qu'en prévention primaire car en effet, tout patient ayant entre 20 et 79 ans qui présente une des pathologies indiquées ci-dessous (Tableau 10) est considéré comme à haut risque ou risque majeur, avec un risque d'évènement cardio-vasculaire fatal de 20% dans les dix ans.

Tableau 10 : Pathologies à haut RCV

Maladie coronarienne	IDM
	Angor
	Revascularisation
Maladie vasculaire	AOMI
	Anévrisme aortique abdominal
	Sténose artère rénale > 50%
	Maladie carotidienne symptomatique ou non > 50% de sténose
	AVC
	AIT
Diabète	Dysfonction rénale et/ou autre facteur de risque
HTA sévère	PAS \geq 180 mm HG et/ou PAD \geq 110 mm Hg
Hypercholestérolémie sévère	CH > 3.2g/L ou LDL > 2.40g/L

3.3 Comment mesurer la pression artérielle

3.3.1 Mesure au cabinet médical

La mesure de la pression artérielle avec un brassard manuel adapté ou

un appareil d'auto-mesure est recommandé en pratique courante au cabinet, sur un bras nu. La SFHTA 2012 propose de privilégier la mesure électronique de la tension artérielle, en préférant la mesure humérale(114).

Le patient doit être au repos depuis au moins cinq minutes. La prise de tension peut se faire en position couchée ou assise et doit être répétée au moins une fois sur la même consultation. Elle devra par ailleurs être prise en dehors de tout évènement intercurrent qui pourrait la modifier, tel qu'une douleur sur une colique néphrétique par exemple.

Il importe de prendre la tension aux deux bras à la première consultation. Si la tension diffère de plus de 30 mmHg, un bilan s'impose pour éliminer une origine secondaire. Si la différence est moindre, on prendra alors la tension par la suite du côté le plus élevé. En règle générale, la tension artérielle est toujours plus élevée à droite.

L'inconvénient de ce mode de mesure repose sur « l'effet blouse blanche ». En effet, on peut à tort diagnostiquer une hypertension. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas se limiter à une seule mesure, mais de répéter la prise de tension sur deux autres consultations successives rapprochées (HAS 2010).

On pourra également avoir recours à une auto-mesure ou une MAPA par la suite pour confirmer le diagnostic. Il faut rappeler que cela est vrai en dehors de toute HTA sévère ou d'atteinte d'organes cibles, d'insuffisance rénale, de diabète ou de maladies cardio-vasculaires. Ainsi dans ces cas, il convient de débiter un traitement le jour de la consultation.

3.3.2 Auto-mesure à domicile

Dans le cadre de l'auto-mesure, l'AFSSAPS, récemment devenue l'ANSM, a publié en août 2012 la liste des appareils d'automesure huméraux (Figure 20) et radiaux (Figure 21) validés depuis 2006 (Annexe 3). Ces listes non exhaustives ne tiennent pas compte des appareils validés avant 2006.

Par ailleurs, la Société Européenne d'Hypertension (ESH) a publié de son côté également une liste des appareils électroniques qu'elle valide en auto-mesure, à l'hôpital ou au cabinet médical.

Quelque soit le modèle électronique employé, il faut savoir que tout patient qui présente un rythme cardiaque irrégulier rend l'interprétation des valeurs obtenues, sujettes à caution. Il convient dans ces cas là de répéter les mesures.



Figure 20 : Exemple de brassard huméral validé par l'ANSM (Microlife AG Microlife BPA100 PLUS)



Figure 21 : Exemple de brassard radial validé par l'ANSM (BEURER GmbH & Co KG BC 16)

En pratique, la réalisation de l'auto-mesure se réalise à domicile, avec des mesures répétées matin et soir pendant trois jours de suite, en position assise ou couchée.

Les mesures réalisées le matin entre le lever et le petit-déjeuner, et le soir entre le repas et le coucher se font après un repos de cinq minutes, avec trois mesures répétées à deux minutes d'intervalle. Ceci permet de

déterminer une moyenne de pression systolique et diastolique qui doivent être inférieures à 135 mmHg de PAS et 85 mmHg de PAD. Toute valeur supérieure signe l'hypertension artérielle.

D'un point de vue pratique, on peut employer des relevés d'auto-mesure, tel que celui du comité français de lutte contre l'hypertension artérielle (Annexe 4).

L'intérêt de l'auto-mesure réside dans la confirmation diagnostique d'une hypertension découverte au cabinet et donc d'éliminer une hypertension « blouse blanche ». L'autre avantage de cette technique repose sur sa reproductibilité et sa facilité d'emploi, qui rend son usage aisé en termes d'éducation thérapeutique, de suivi et de dépistage. La SFHTA recommande en première intention ce mode de mesure aujourd'hui.

3.3.3 MAPA

La MAPA est une autre méthode de mesure adaptée à la prise de tension artérielle. Réalisée sur 24 heures, elle permet d'évaluer la pression artérielle au repos, à l'effort et pendant le sommeil. Elle enregistre la tension artérielle sur une journée où le patient vaque à ces activités quotidiennes, donc dans son environnement journalier.

Ainsi, si elle permet d'authentifier l'hypertension, d'éliminer un effet « blouse blanche », elle permet aussi et surtout de visualiser des variabilités tensionnelles, la couverture nyctémérale d'une thérapeutique et surtout de dépister des hypotensions artérielles fréquentes chez les sujets âgés.

Les mesures se répètent toutes les quinze minutes dans la journée et toutes les trente minutes sur la nuit. L'appareil est posé au cabinet médical, chez les cardiologues en pratique courante. Le patient restitue le matériel le lendemain. Le médecin analyse alors l'holter tensionnel.

La faible disponibilité de ces appareils et la nécessité d'interprétation par le médecin des données sur 24 heures rendent son utilisation moins courante au quotidien malgré la richesse des informations délivrées. Ainsi,

on réservera ce mode de mesure à la suspicion d'effet « blouse blanche », à l'HTA résistante, en cas d'atteinte d'organe cible à pression artérielle normale au cabinet, ou en cas de suspicion d'hypotension artérielle.

3.4 Prise en charge de l'hypertension artérielle

3.4.1 Règles hygiéno-diététiques

Ces mesures publiées par la HAS en 2010 sont recommandées pour tous les patients hypertendus, indépendamment de leurs niveaux tensionnels, qu'ils soient traités ou non.

Elles rentrent dans le cadre d'une éducation thérapeutique destinée à informer les patients de la maladie hypertensive, du RCV et à définir des objectifs précis et adaptés pour chaque personne.

On identifie cinq niveaux d'intervention :

- Alimentation ;
- Réduction charge pondérale ;
- Activité physique (lutte contre la sédentarité);
- Limitation consommation alcool ;
- Arrêt du tabac.

Sur le plan alimentaire, il est recommandé de limiter l'apport de sel à six grammes par jour au maximum. On conseille un régime riche en fruits et légumes. On privilégie les graisses polyinsaturées (poissons, huile colza...) au dépend des graisse saturées (viandes rouges, abats...). Une hydratation suffisante d'au moins un litre et demi doit accompagner ces conseils diététiques. Au besoin le recours à un/une diététicien(ne) ou un/une nutritionniste peut s'envisager pour éviter des mesures trop lâches ou trop restrictives.

Toute surcharge pondérale définie par un IMC $> 25\text{kg/m}^2$ ou obésité caractérisée par un IMC $> 30\text{kg/m}^2$ doit être corrigée pour revenir à la normale. A défaut, une baisse de 10% du poids initial est souhaitable.

La pratique d'une activité physique régulière à raison de trente minutes par jour, trois fois par semaine, adaptée à l'état clinique du patient est par ailleurs recommandée.

La consommation d'alcool ne doit pas dépasser trente millilitres, soit trois verres de vin ou équivalent chez l'homme et vingt millilitres chez la femme.

Enfin, il est impératif que les patients tabagiques cessent de fumer. Le tabac constitue en effet un facteur de risque cardiovasculaire évitable. C'est pourquoi, les médecins généralistes se doivent d'inciter leurs patients tabagiques à arrêter de fumer. Le conseil minimal est un bon outil pour ouvrir la discussion sur le sujet au décours d'une consultation pour un tout autre motif. Une aide au sevrage tabagique peut être proposée par la suite, et au besoin on peut proposer des substituts nicotiques ou une consultation anti-tabac, après évaluation de la dépendance via le test de Fagerström (Annexe 5).

3.4.2 Différentes classes thérapeutiques et arbre décisionnel

Plutôt que d'élaborer un catalogue des différentes classes thérapeutiques avec leurs indications et contre-indications respectives, nous allons aborder cette partie sous un angle différent, beaucoup plus pragmatique. Nous allons aborder les recommandations d'usage de prise en charge de l'hypertension, nouvellement diagnostiquée.

On exclut de ce cadre les prises en charge spécifiques des situations particulières ou de prévention secondaire. A titre informatif, nous allons

juste en donné quelques données d'après les recommandations HAS de 2005 (Tableau 11). Il est à préciser que les recommandations de la HAS ont été remises en cause récemment par le conseil d'état. Par conséquent, ces recommandations d'usage en France sont davantage indicatives et ne sont pas opposables.

Les professionnels de santé en France s'appuient actuellement sur les recommandations de l'ESH qui indiquent le type de traitement qui doit être utilisé dans telle ou telle circonstance.

Tableau 11 : Choix du traitement antihypertenseur de première intention en cas de situations particulières (HAS 2005)

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles en monothérapie
Sujet âgé, HTA systolique	Diurétique thiazidique ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	ARA II ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Cardiopathie post IDM	IEC Bêtabloquant
Maladie coronarienne	Bêtabloquant ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque systolique	Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse IEC (1 ^{ère} intention) ou ARA II (en cas d'intolérance IEC) Bêtabloquant Antialdostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARA II Diurétique thiazidique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Diurétique thiazidique Diurétique thiazidique et IEC

Cinq classes thérapeutiques sont recommandées en première intention par la HAS 2005 ET 2010, mais également par l'ESH 2009(122) et la SFHTA (2012) pour la prise en charge de l'hypertension nouvellement diagnostiquée :

- Inhibiteurs calciques ;
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Antagonistes des Récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ;
- Bêtabloquants ;
- Diurétiques thiazidiques.

Ces différentes classes ont démontré leur efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, contrairement à d'autres classes thérapeutiques tels que les alpha-bloquants, les antihypertenseurs centraux, les vasodilatateurs périphériques ou les inhibiteurs de la rénine comme l'aliskiren (Rasilez®). Ces derniers doivent être des traitements de seconde intention et nécessiteront un avis spécialisé.

De ces cinq classes, l'ESH 2009 réaffirme la controverse sur l'usage des bêtabloquants sans les proscrire de la première intention, par manque d'arguments. Les recommandations 2012 de la SFHTA maintiennent les bêtabloquants en première intention tout en affirmant leur inefficacité en prévention des AVC. Les anglo-saxons (NICE 2006) en revanche ont retiré cette classe thérapeutique de la première intention et orienté la prise en charge en fonction de l'âge (Figure 22).

Par ailleurs et toujours concernant les bêtabloquants, l'ESH 2009, indique qu'il est préférable d'employer des bêtabloquants avec des propriétés vasodilatatrices tels que le céliprolol, le carvedilol ou le nébivolol, mais regrette l'absence de grand essai sur ce sujet.

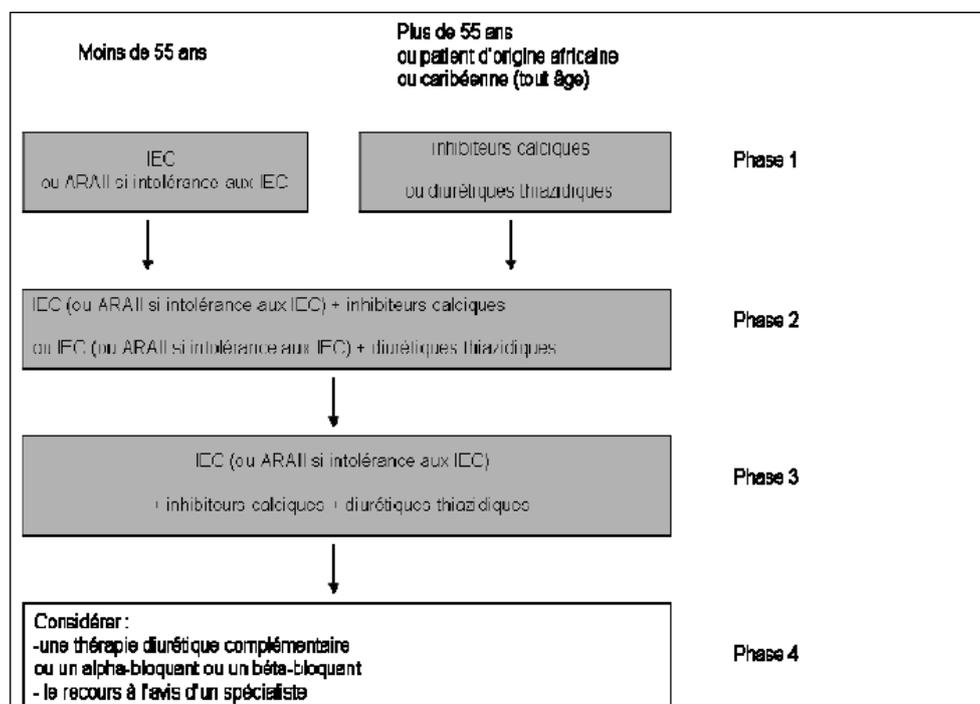


Figure 22: Algorithme de prise en charge d'une HTA nouvellement diagnostiquée chez les anglo-saxons(123)

Pour revenir aux molécules recommandées en première intention, la HAS avait également émis des règles d'usage en ce qui concerne leurs associations (Figure 23). En effet, dans bien des cas, le recours à une bivoie trithérapie sera envisagé.

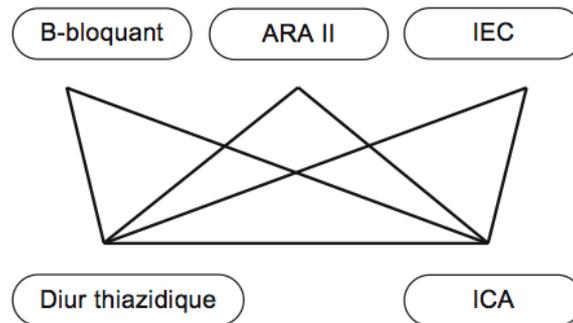


Figure 23 : Association thérapeutique dans le cadre d'une HTA (HAS 2005)

L'ESC et l'EHC 2007 recommande au besoin d'avoir recours à une association thérapeutique fixe à faible dose pour une HTA de grade 2 ou 3, ou pour les patients à haut ou très haut RCV. L'ESH 2009 va plus loin et propose aux patients de haut RCV une bithérapie fixe à dose maximale d'emblée.

Par rapport aux recommandations HAS 2005 et son schéma sous forme de trapèze, l'ESH retire l'association avec les bêtabloquants. L'association préférentielle qui ressort des grands essais est l'association IEC/Inhibiteurs calciques.

La SFHTA 2012 retire également les bêtabloquants des schémas d'association thérapeutique (Figure 24).

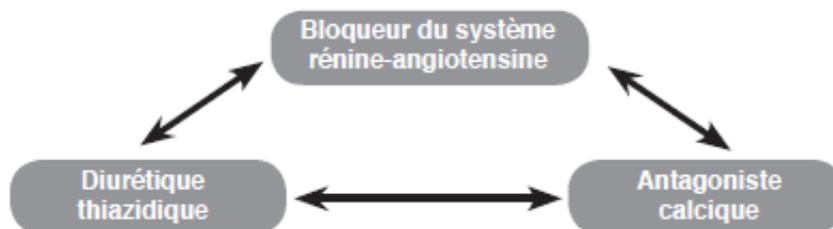


Figure 24 : Trithérapie recommandée à posologie optimale par la SFHTA 2012(124)

Le point important dans le cadre d'association thérapeutique est de privilégier l'association fixe qui permet d'augmenter l'observance thérapeutique.

Nous ne détaillerons pas davantage cette partie, dans un domaine où les recommandations d'usage évoluent sans cesse.

Pour finaliser la thématique de la prise en charge, nous allons juste donner le parcours de soin du patient nouvellement diagnostiqué hypertendu, selon la SFHTA 2012 (Figure 25).



Figure 25 : Diagnostic et protocole de soin du sujet hypertendu(124)

3.4.3 Objectif tensionnel

Là encore, les objectifs ont bien évolué depuis quelques années. Nous allons nous limiter aux dernières recommandations de l'ESH 2009(122) qui ne sont pas différentes de celles de la SFHTA 2012(124).

Ainsi, il a été retenu en 2009 de ne fixer qu'un seul objectif. Pour tous les patients ayant un RCV bas, moyen ou haut. L'objectif tensionnel est une PAS < 140 mmHg et une PAD < 90 mmHg sans descendre en dessous de 130-80 mmHg. Cette recommandation vaut également pour les patients diabétiques, insuffisants rénaux et dans le cadre d'une prévention secondaire. L'intervalle cible est de 130 à 139 mmHg pour la systolique et 80 à 85 mmHg pour la diastolique.

L'ESH et la SFHTA 2012 soulignent également, qu'un objectif de tension à 130-80 mmHg reste un objectif sage pour les patients à haut risque malgré l'absence de certitude, via des études sur le sujet.

Par ailleurs, en ce qui concerne les personnes âgées de plus de 80 ans, il n'est pas prouvé ce jour que baisser la PAS à moins de 140 mmHg, apporte un bénéfice à ces patients. En l'absence d'études randomisées sur le sujet, il est ce jour recommandé d'avoir une PAS < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique.

A titre indicatif, la SFHTA estime à douze millions le nombre de patients hypertendus traités en France. On estime que 20% des hypertendus connus ne sont pas traités et que seulement 50% des hypertendus traités sont aux objectifs tensionnels.

3.5 Hypertension, cancer et molécules anti-angiogéniques

3.5.1 Classification des HTA en cancérologie

Dans la grande majorité des études, la classification NCI-CTCAE v3.0 de 2003 (Annexe 6) est employée pour évaluer le niveau de tension artérielle. Dans les études les plus récentes, sa dernière version, la NCI-CTCAE v4.0 de 2009 (Annexe 7) est utilisée. Elles diffèrent de celle du JNC 7 de 2003 (Tableau 12), dont il est fait usage aux Etats-Unis et que l'on retrouve dans quelques études, et de celle de l'ESH/ESC de 2007 (Tableau 12) employée en Europe et en France.

Tableau 12 : Différentes classifications de tension artérielle

<i>ESH 2007</i>		<i>JNC 7</i>		<i>NCI-CTCAE v3.0</i>		<i>NCI-CTCAE V4.0</i>	
Optimale	<120-80	Normal	<120-80				
Normale	120-129	Pré-HTA	120-139 80-89	Grade 1	Asymptomatique transitoire <24h >150-100 ou élévation PAD>20 si antérieurement normale	Grade 1	120-139 80-89
Normale haute	130-139 85-89						
Grade 1	140-159 90-99	Grade 1	≥140-90	Grade 2	Récurrente ou persistante ≥ 24h ou symptomatique >150-100 ou élévation PAD>20 si antérieurement normale monothérapie	Grade 2	Récurrente ou persistante ≥ 24h ou symptomatique >140-90 ou élévation PAD>20 si antérieurement normale monothérapie
Grade 2	160-179 100-109	Grade 2	≥160-100	Grade 3	Besoin de plus d'un anti-HTA ou traitement plus intensif qu'auparavant	Grade 3	≥160-100 besoin de plus d'un anti-HTA ou traitement plus intensif qu'auparavant
Grade 3	≥180 ≥110			Grade 4	Crise hypertensive	Grade 4	Crise hypertensive
				Grade 5	décès	Grade 5	décès

Or, si les études en cancérologie reposent principalement sur la NCI-CTCAE, voire sur la JNC 7, les spécialistes d'organes et surtout les généralistes emploient plus généralement celle de l'ESH 2007, en France. Ainsi avec un langage différent, des définitions différentes, la notion du RCV l'est tout autant.

De la sorte, il paraît difficile que tout le monde parle de la même chose. Ainsi, au travers du tableau ci-dessus, un patient qui présente une tension artérielle à 155/90 mmHg sera classé en grade 1 selon l'ESH et la JNC7, mais en grade 2 pour les deux versions de la NCI-CTCAE si elle est supérieure à 24 heures. Dans tous les cas, un traitement s'impose mais la définition de la tension artérielle diffère selon la classification utilisée.

Ces différentes classifications peuvent être à l'origine de surestimation ou sous-estimation du diagnostic d'HTA. En effet, une PAS comprise entre

140 et 150 mmHg sera normale dans la NCI-CTCAE, alors qu'elle sera considérée comme à risque dans la JNC 7 ou l'ESH. Dans ce cas et selon la NCI-CTCAE, on sous-estime donc la tension artérielle. De la même manière et selon les conditions de mesure, à savoir ambulatoire ou au cabinet, on peut également sous estimer une tension artérielle. Ainsi Azizi(49) et Bamias(50) ont permis de mettre en évidence par automesure une HTA rapide dans les 24 heures post-traitement par sunitinib qui aurait pu ne pas être diagnostiquée en se limitant à une mesure en consultation.

A l'inverse, les chiffres de tension risquent d'être élevés, notamment à la consultation d'annonce (anxiogène) ou selon les conditions de mesure, et on pourrait diagnostiquer une hypertension chez un patient qui ne l'est pas.

Aussi, il est impératif de prendre en compte la classification employée pour éviter toute erreur de jugement.

L'ensemble de ces éléments explique que nous ne connaissons pas l'incidence avec exactitude de l'hypertension sous anti-VEGF. C'est pourquoi les données relatives à l'incidence développées dans la partie précédente doivent être prises à titre indicatif.

Dans le cadre de notre étude, nous nous référerons à la nomenclature de l'ESH 2007 pour définir le niveau de tension artérielle.

3.5.2 Physiopathologie de l'HTA induite par les molécules anti-angiogéniques

Si cet effet secondaire est très rapidement mis en évidence dans les essais cliniques, son origine physiopathologique donne lieu à plusieurs hypothèses.

La voie du NO est un des mécanismes prouvés, qui explique cette hypertension artérielle (Figure 26).

Le VEGF, active l'expression de la NO-synthétase endothéliale (eNOS), qui elle-même génère la production de monoxyde d'azote systémique(125) qui a un effet vasodilatateur et anti-apoptotique(126). Pour être exhaustif, indépendamment du VEGF, on signalera que cette eNOS peut également être activée de manière indépendante via le facteur transcriptionnel HIF1 (cf Figure 6). Le facteur majeur d'activation reste cependant le VEGF.

On peut donc comprendre qu'administrer des anti-VEGF aura pour conséquence d'inhiber cette eNOS, ou dans une moindre mesure de diminuer son expression. Par conséquent, on assiste à une vasoconstriction, responsable elle-même d'une hypertension artérielle.

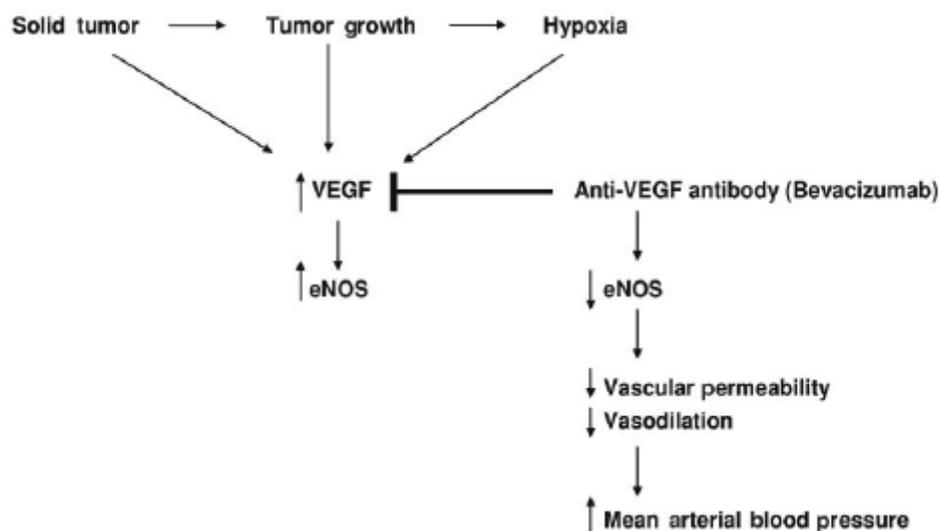


Figure 26 : Voie du NO et HTA(127)

Une deuxième hypothèse avancée et prouvée remonte à 2006. Le postulat de départ repose sur l'inhibition de l'angiogénèse par les anti-VEGF avec comme conséquence systémique, une raréfaction microvasculaire, une augmentation des résistances vasculaires périphériques, et in fine une hypertension artérielle.

L'étude de Mourad et Levy(128), a permis de mettre en évidence une augmentation significative ($p < 0.001$) de la PAS de 14 mmHg et de la PAD de

7 mmHg après six mois de traitement par bévacicumab. Cette hypertension est corrélée, de manière significative ($p < 0.001$) à la densité vasculaire, ou plus exactement, à la raréfaction vasculaire (diminution de 10%).

Ainsi la diminution de la densité vasculaire, au même titre que la dysfonction endothéliale (via la voie du NO) sont impliquées dans le mécanisme de l'hypertension induite aux anti-VEGF.

Veronese(129) évoque une autre origine étiopathologique, les facteurs adrénérgiques humoraux, à savoir les cathécolamines, rénine, aldostérone... Pourtant, aucun de ces facteurs n'a vu ces taux plasmatiques évoluer sous traitement anti-angiogénique. Malgré tout, on observait une hypertension et les auteurs l'ont attribuée à des facteurs adrénérgiques non humoraux.

En tout état de cause, il semble certain que cette hypertension est multifactorielle, et si deux origines ont bien été identifiées ce jour, d'autres le seront probablement demain comme celle de l'endothéline(130,131).

3.5.3 HTA : facteur pronostic ?

De nombreuses études démontrent, que les molécules anti-angiogéniques améliorent la survie sans progression et la survie globale de manière significative lorsque ces thérapeutiques génèrent une hypertension artérielle. Ainsi, les divers auteurs concluent que l'efficacité thérapeutique des anti-VEGF est corrélée au développement de l'effet secondaire le plus fréquent sur le plan cardio-vasculaire.

Cela a été démontré chronologiquement pour le bévacicumab dans la prise en charge du cancer du rein métastatique(132), du poumon avancé non à petite cellule(133), du colon métastatique(134,135) ou du glioblastome(136).

L'étude de Scartozzi et ses collaborateurs a pour inconvénient de s'appuyer sur la classification de l'hypertension artérielle NCI-CTCAE v2.0. Pour autant, elle montre la relation entre HTA et la survie sans progression.

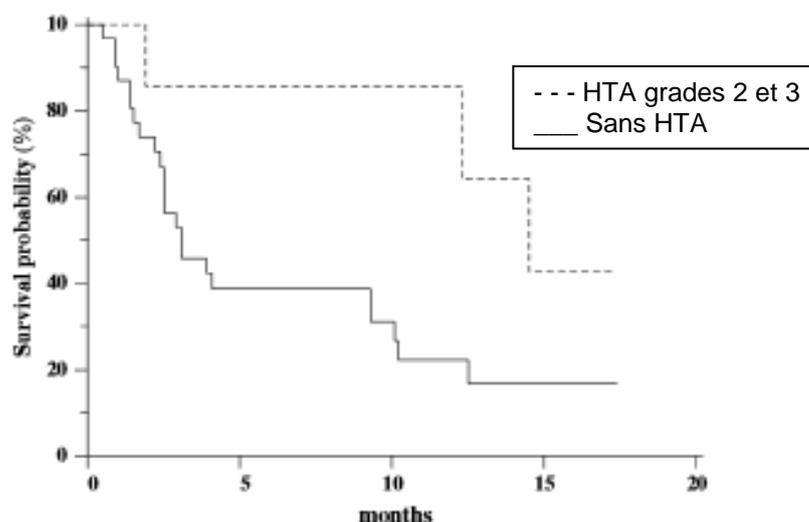
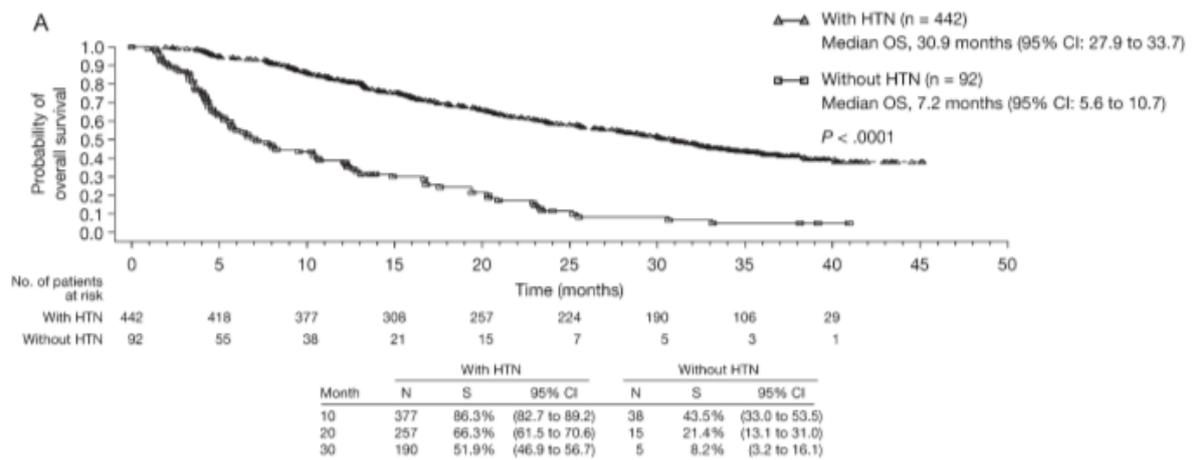


Figure 27 : Comparaison des médianes de survie sans progression des patients atteints de cancer colorectal traités par bévacizumab qui développent une HTA grades 2 et 3 et ceux sans HTA (p=0.04)(134).

Dans le cadre du sunitinib, trois études le confirment également pour le cancer du rein métastatique(87,88,137) et une étude le prouve dans la prise en charge du GIST(138).

L'étude de Brian et ses collaborateurs définit l'hypertension par une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg. Même si cette étude ne fait pas de différence de grade d'HTA, elle a l'avantage de reposer sur la même définition d'HTA (ESH 2007) que nous avons employé dans notre étude.

Comme pour le cancer du colon sous bévacizumab, il semble que le sunitinib dans la cadre du cancer du rein s'accompagne d'une HTA et que celle-ci soit prédictive d'une meilleure réponse thérapeutique. Pour preuve, la survie globale est meilleure chez les patients qui développent une HTA que ceux qui n'en développent pas si l'on s'en réfère à la survie globale estimée par Kaplan-Meier (p<0.0001) (Figure 28).



A : HTA définie par PAS \geq 140 mmHg
 B : HTA définie par PAD \geq 90 mmHg
 N : nombre de patients
 S : pourcentage de survie

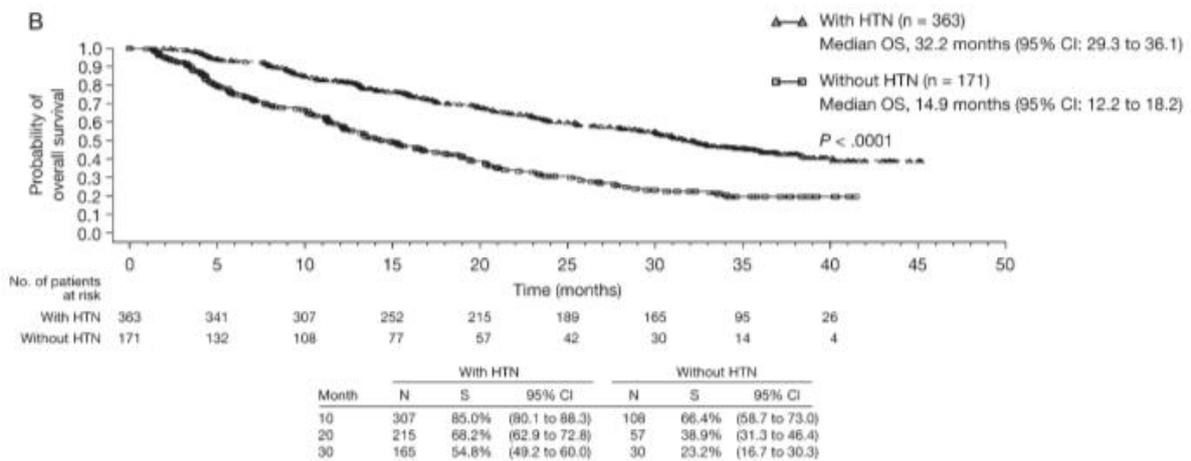


Figure 28 : Comparaison des survies globales estimées par Kaplan-Meier chez les patients atteints de cancer du rein traités par sunitinib qui développent une HTA et ceux sans HTA(87).

Enfin, deux articles de 2012 apportent les mêmes preuves pour le sorafénib pour deux localisations primitives différentes, le foie et le rein(107,139).

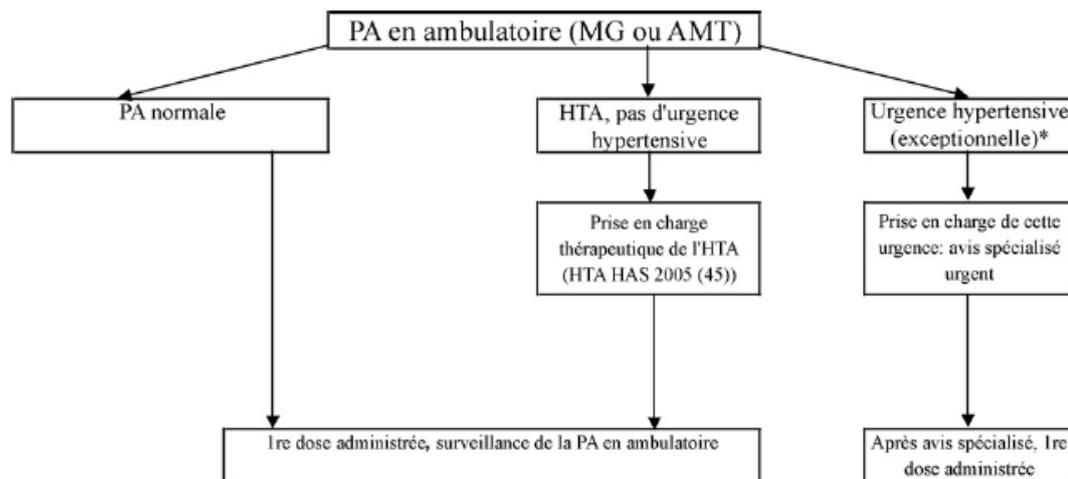
Ainsi, il est acquis aujourd’hui que l’hypertension artérielle est un facteur pronostic. Pour autant, une équipe française dirigée par le Professeur Lévy, chef de service des explorations fonctionnelles au centre de recherches cardiovasculaires Inserm 689 de l’AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) à Lariboisière, va encore plus loin. Elle vient de proposer en 2012 un programme de recherche clinique. L’objectif principal est de tester la

valeur pronostique de la diminution de densité capillaire induite par le bévacizumab. Autrement dit, l'efficacité thérapeutique n'est-elle pas liée à la densité capillaire, qui est un des substratums de l'HTA clinique. Ce programme en est à la phase de recrutement.

3.5.4 Prise en charge

On rappellera juste qu'il faut au préalable, avant de débuter toute thérapeutique, s'assurer de la présence d'une HTA ou non selon les modes de mesure cités précédemment, et au besoin un traitement antihypertenseur sera introduit si la tension est supérieure ou égale à 140/90 mmHg.

On peut débuter le traitement anti-angiogénique sans le retarder s'il y a une HTA en dehors bien sûr de l'urgence hypertensive(68) le jour de l'administration (Figure 29).



AMT: auto-mesure tensionnelle
 PA: pression artérielle
 MG: médecin généraliste

Figure 29 : Evaluation de la pression artérielle avant traitement anti-angiogénique

La prise en charge de l'HTA induite par les anti-angiogéniques n'est pas différente de la prise en charge d'une HTA survenant chez un sujet sain. En effet, elle doit tenir compte des comorbidités et surtout du terrain (ESH 2009). A ce titre, des règles d'usage doivent être respectées.

- Du fait de l'insuffisance rénale qui peut être souvent présente et de l'association avec d'autres molécules cytotoxiques pour le rein, il est recommandé de prescrire les diurétiques thiazidiques avec prudence. Il convient de surveiller la fonction rénale et l'ionogramme sanguin. La surveillance de la calcémie s'impose aussi régulièrement surtout sur un terrain de métastases osseuses. En effet les thiazidiques sont hypercalcémiants.

- De part le risque d'allongement du PR et du QT avec les anti-VEGF, les bêtabloquants doivent être employés avec prudence.

- Nous rappellerons juste l'interaction du sorafénib et du sunitinib avec le CYP3A4 qui contre-indique l'usage des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (verapamil et diltiazem). De plus, même si certains articles recommandent l'amlodipine(34,54,140), il est souhaitable de prendre en compte la précaution d'emploi avec les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques tels que l'amlodipine, la nifédipine ou encore la nicardipine, car ce sont tous des substrats du CYP3A4(68,78,91,97,141) et de les employer avec réserve. Aucune précaution ne s'impose avec le bévécizumab et les inhibiteurs calciques.

- Ainsi, les thérapeutiques qui ressortent en première intention, dans les études sont souvent les IEC et ARA II(67,68,75,127,142,143), de part leurs actions doubles, anti-hypertensive et néphroprotectrice. Molteni(144) les recommande en première intention, en expliquant que l'angiotensine II a un pouvoir mitogène et promoteur de l'angiogénèse. Par déduction, les ARA II et IEC auraient donc un pouvoir anti-cancéreux.

Enfin, comme nous l'avons vu dans l'angiogénèse, les molécules anti-VEGF sont responsables d'une toxicité rénale et notamment d'une protéinurie. Or, toute protéinurie isolée sans HTA nécessite ces thérapeutiques. On a d'autant plus de raison de les employer en présence d'une HTA.

A partir de ces données, le thérapeute, peut prescrire le traitement antihypertenseur le plus adéquat pour chaque patient.

3.5.5 Comment surveiller ?

A partir des éléments décrits au paragraphe précédent et dans le volet HTA, il devient aisé de comprendre qu'il est important de surveiller la tension artérielle pour deux raisons.

La première réside dans la prise en charge du RCV global, qui peut donc être majoré par les anti-angiogéniques au travers de l'HTA, qu'il convient alors de prendre en charge.

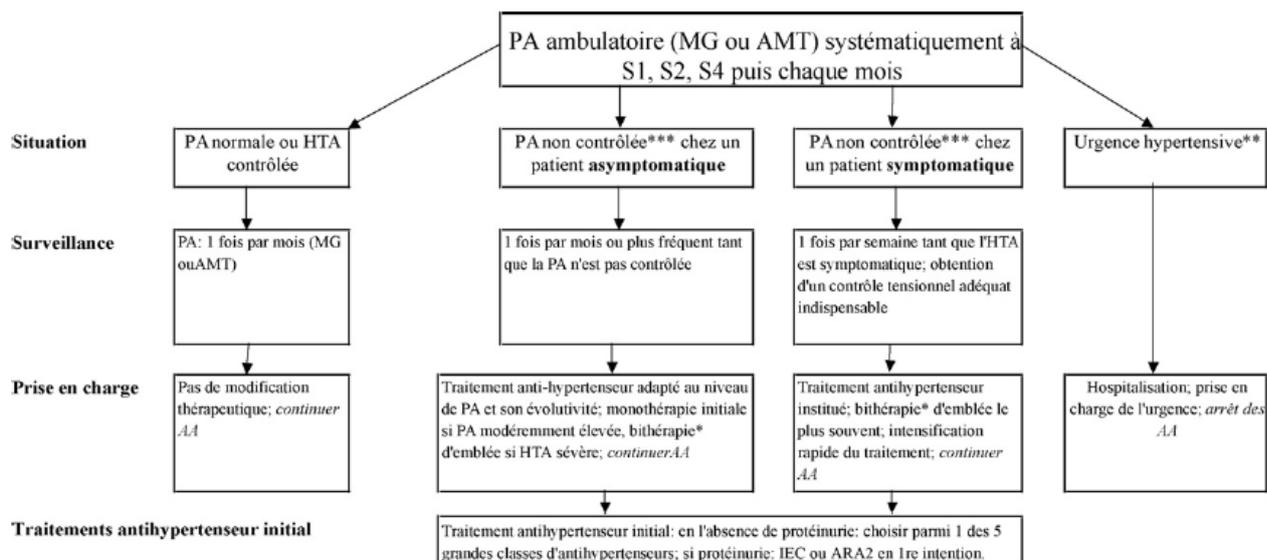
La seconde repose sur la surveillance de l'efficacité thérapeutique, par une méthode simple, reproductible, non invasive.

Des recommandations françaises appliquées au domaine de la cancérologie, et notamment sous anti-angiogénique ont été émises en 2009, par les principales sociétés savantes, celles d'Halimi que nous allons développer.

3.5.5.1 Tension artérielle

La tension artérielle doit être surveillée par les médecins généralistes en ambulatoire, et au mieux à l'aide d'un appareil d'auto-mesure validé, quelle que soit la molécule anti-angiogénique employée.

Le protocole de suivi qui peut être employé est celui décrit par Halimi(68) (Figure 30).



MG: médecin généraliste

AMT: auto-mesure tensionnelle

* bithérapie: cf Fig. 6

** : cf tableau 3 (Urgences hypertensives)

PA non contrôlée: >135 et/ou 85 mmHg (PA en AMT) ou \geq 140 et/ou 90 mmHg (PA de consultation)

AA: anti-angiogéniques

S1, S2, S4: semaine 1, 2 et 4

Figure 30 : Surveillance et prise en charge de l'HTA

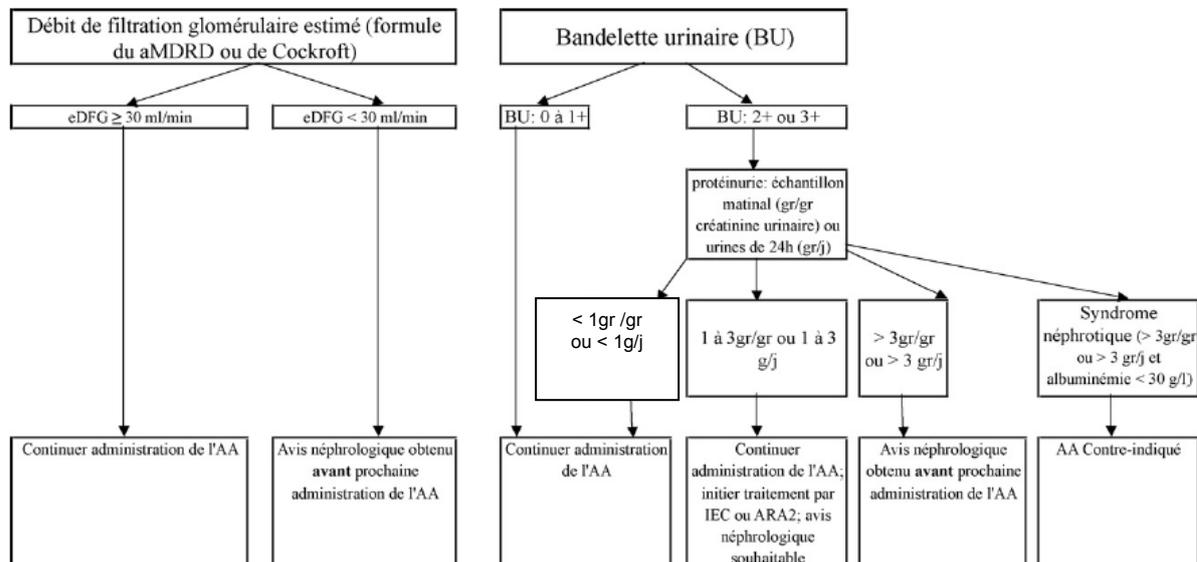
3.5.5.2 Rénale

Deux éléments majeurs sont à surveiller, la protéinurie et la clairance de la créatinine selon la formule MDRD(145), et non celle de Cockcroft et Gault(146). Elle permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire (eDFG).

Il faut retenir que le traitement anti-angiogénique pour être débuté lors de la première cure, comme pour les cures suivantes, doit au préalable nécessiter une créatinine plasmatique et une BU. La conduite à tenir est là aussi définie par Halimi(68) et repose sur le protocole qui suit (Figure 31).

Si le recueil de la protéinurie sur 24h a longtemps été la référence. De plus en plus, on a recours à une estimation de la protéinurie sur un recueil urinaire matinale. Il s'agit d'une méthode simple et fiable, qui permet d'éviter les erreurs de recueil sur 24h et surtout d'éliminer les parts de la protéinurie orthostatique et de la protéinurie liée à l'effort. On calcule le ratio protéinurie (gr) sur créatinurie (gr). Ce ratio correspond à une estimation de la protéinurie des 24h. Cette méthode est également employée dans le

domaine de la diabétologie pour rechercher une microalbuminurie définie par un ratio compris entre 30 mg albumine/gr de créatinurie et strictement inférieur à 300 mg/gr.



Âge en années, poids en kg, créatinémie en $\mu\text{mol/l}$:
eDFG (formule de Cockcroft et Gault) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatinémie}] \times K$
 K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes
eDFG (formule du aMDRD) = $186 \times (\text{créatinine} (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge} (\text{ans})^{-0,203}$ à multiplier par 0,742 chez la femme et par 1,212 chez le sujet à peau noire
 AA: médicament anti-angiogénique
 BU: bandelette urinaire

Figure 31 : Surveillance et prise en charge des effets secondaires rénaux

3.5.5.3 Autres

Enfin, et pour être complet, il convient de préciser qu'il est nécessaire avant l'usage de l'ensemble de ces thérapeutiques anti-angiogéniques de compléter le bilan pré-thérapeutique par d'autres éléments para-cliniques et biologiques.

Ainsi, un ECG douze dérivations et une échographie cardiaque trans-thoracique sont indispensables. Cette dernière permet d'évaluer la FEVG.

Sur le plan biologique, une NFS et une numération plaquettaire s'impose au départ et mensuellement, couplées à un ionogramme sanguin, une créatinémie. L'albumine sera réalisée au départ et au besoin devant l'apparition d'une protéinurie.

Enfin, il faudra tenir compte également de l'effet secondaire particulier au sunitinib et au sorafénib décrit, à savoir l'hypothyroïdie(147-150). Le dosage de la TSH est donc recommandée avant de débiter le traitement et à répéter au besoin selon l'apparition de signes cliniques évocateurs.

Le tableau ci-après (Tableau 13) résume toutes ces données.

Tableau 13 : Bilan pré-thérapeutique et suivi des molécules anti-VEGF

Nom en lettres	Bilan pré-thérapeutique	Suivi
ECG	+	Tous les 2 cycles si comorbidités cardio-vasculaires
Echographie cardiaque	+	Au moindre doute
Tension artérielle (cabinet ou auto-mesure ou MAPA)	+	Semaine 1 semaine 2 semaine 4 puis mensuel si normal
Ionogramme	+	Mensuel
Créatinémie	+	Mensuel
NFS	+	Mensuel
Plaquettes	+	Mensuel
TSH (sunitinib ou sorafénib)	+	Si symptômes évocateurs
Albumine	+	Si protéinurie > 3gr/24h
BU	+	Mensuel

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE CLINIQUE

1. INTRODUCTION

Les molécules anti-angiogéniques sont des thérapies ciblées dont l'efficacité thérapeutique n'est plus à démontrer. D'années en années, de nouvelles molécules de cette classe voient le jour au fur et à mesure que se développe notre connaissance de l'angiogénèse tumorale.

Bien qu'efficaces, ces molécules s'accompagnent malheureusement d'une iatrogénie, notamment cardio-vasculaire, à laquelle nous nous sommes plus particulièrement intéressés, car elle représente l'une des plus fréquentes.

Les mécanismes d'action de ces agents thérapeutiques expliquent la toxicité qui leur en incombe. Aujourd'hui encore, les bases physiopathologiques de ces effets secondaires restent controversées et mal connues. Pour autant, les thérapeutes, oncologues et/ou médecins généralistes, se doivent d'en tenir compte pour les dépister et les prendre en charge au besoin.

L'objet de notre étude repose sur la surveillance des effets secondaires de trois traitements anti-angiogéniques, à savoir le bévacizumab, le sorafénib et le sunitinib, prescrits en oncologie médicale en 2009, au CHRU de Limoges. Nous nous sommes intéressés à la survenue d'évènements indésirables sur le plan cardio-vasculaire et à la prise en charge de l'hypertension artérielle induite par ces thérapeutiques.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Caractéristique de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique qui porte sur les effets secondaires cardio-vasculaires de trois molécules anti-angiogéniques, le bévacizumab, le sorafénib et le sunitinib. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la iatrogénie cardio-vasculaire et la prise en charge de l'une d'entre elles, l'hypertension artérielle. Comme objectif secondaire, nous regarderons si l'hypertension est un facteur pronostique de l'efficacité thérapeutique.

2.2 Population étudiée

2.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion diffèrent selon les molécules étudiées.

Pour le bévacizumab, ont été inclus dans l'étude, les cinquante premiers dossiers de patients qui ont bénéficié du bévacizumab en 2009, au CHRU de Limoges Dupuytren, dans le service d'oncologie médicale.

Par conséquent, les patients en cours de traitement par bévacizumab avant 2009 et toujours en traitement en 2009 ont été inclus. Evidemment, il en est de même pour les nouveaux patients traités en 2009 par le bévacizumab.

Les dossiers ont été sélectionnés par l'intermédiaire du logiciel de prescription de chimiothérapie CYTOS sur l'année 2009.

Pour le sorafénib et le sunitinib, nous ne disposons pas de logiciel de prescription, dans la mesure où il s'agit de chimiothérapies orales. Nous avons alors sélectionné les patients via le classeur papier de l'hospitalisation de jour du service d'oncologie médicale. Cinquante patients ont été inclus, dont vingt cinq patients sous sorafénib et vingt cinq sous sunitinib. Comme

pour le bévacicumab, l'ensemble de ces patients devaient être traités par l'une ou l'autre de ces molécules antérieurement à 2009 et toujours en traitement en 2009, ou être de nouveaux patients traités en 2009.

Malheureusement, sur l'année 2009, seulement quarante quatre patients ont bénéficié au moins une fois de sunitinib (vingt patients) ou de sorafénib (vingt quatre patients). Nous avons alors étendu notre recrutement sur le premier patient traité en 2010 par sorafénib et sur les cinq premiers patients traités en 2010 par sunitinib.

Au total, nous avons donc recruté cent patients, avec cinquante patients sous bévacicumab, vingt cinq sous sorafénib et vingt cinq sous sunitinib.

Mais in fine nous avons cinquante cinq patients qui ont bénéficié de bévacicumab, trente huit de sorafénib et trente quatre de sunitinib. Ceci s'explique par le mode de recrutement de nos patients. En effet, un même patient a pu bénéficier des trois thérapeutiques, pour le même cancer ou pour des cancers différents, sur l'année 2009 ou au delà. Nous avons pris en compte uniquement la première molécule anti-angiogénique employée sur l'année 2009, pour inclure les patients. Pour autant, si les patients ont bénéficié de plusieurs molécules anti-angiogéniques, toutes ont fait l'objet d'une analyse et ont donc été intégrées dans notre travail.

Au total, cent vingt sept protocoles à base d'agents anti-angiogéniques ont donc été étudiés.

2.2.2 Critères d'exclusion

Les traitements à base de bévacicumab, sorafénib ou sunitinib, réalisés dans un autre service que l'oncologie médicale du CHRU de Limoges en 2009, n'ont pas été intégrés.

L'ensemble des patients, suivis et traités sur les centres hospitaliers de Brive, Guéret ou Saint-Junien par ces trois molécules anti-angiogéniques en 2009 ont été exclus même s'ils ont pu faire l'objet d'une poursuite de prise en charge dans le service d'oncologie médicale en 2009. En effet, nous ne disposons pas des dossiers de ces centres et par conséquent nous ne pouvons avoir connaissance de l'ensemble des données relatives à ces dossiers (exactitude des dates de début de traitement, effets secondaires etc.). Deux cas ont été exclus.

2.3 Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé via un tableur excel de fin novembre à mi décembre 2012, dans le service d'oncologie médicale.

Les données ont été relevées des dossiers médicaux manuscrits et informatiques via le dossier CROSSWAY. Les résultats biologiques ont été retrouvés via le dossier papier ou le logiciel biologique du CHRU de Limoges, cyberlab.

Si nous avons manqué de données biologiques, il n'en a pas été le cas pour les dossiers médicaux. En effet, pour aucun patient nous n'avons constaté de carence de dossiers.

Les éléments recueillis ont reposé sur :

- Identité des patients :
 - Nom
 - Prénom
 - Sexe
 - Date de naissance
 - Date des dernières nouvelles.

- Antécédents :

- Dyslipidémie
- HTA
- Diabète
- Tabagisme
- AIT
- AVC
- IDM
- Angor
- Artériopathie
- Insuffisance rénale
- Hérité familiale.

- Caractéristiques tumorales :

- Date du diagnostic
- Localisation
- Type histologique
- Caractère métastatique
- Réalisation d'une néphrectomie ou pas si cancer du rein.

- Caractéristiques générales des patients avant traitement anti-angiogénique :

- Poids
- Taille
- IMC
- PS (Annexe 8)
- Albuminémie avant traitement anti-angiogénique
- Traitement antihypertenseur, antiagrégant, et/ou hypolipémiant en cours avant traitement.

- Traitements anti-angiogéniques :
 - Date de début de traitement anti-angiogénique
 - Durée de traitement
 - Nombre de cures
 - Cause de l'arrêt
 - Effets secondaires rapportés : HTA, IDM, insuffisance cardiaque, AVC, AIT, phlébite, EP, syndrome néphrotique
 - Suivi de constantes sous traitements anti-angiogéniques :
Clairance de la créatinine selon la formule MDRD, PAS et PAD, BU et protéinurie
 - Traitements complémentaires associés.

- Prise en charge réalisée en cas d'hypertension artérielle :
 - Type de traitement antihypertenseur employé
 - Poursuite, diminution de dose ou arrêt du traitement anti-angiogénique.

2.4 Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques Statview (SAS Institute V5.0). Les variables quantitatives sont exprimées en nombre, moyenne, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Les proportions au moyen de tests du Chi². Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%.

3. RESULTATS

3.1 Données générales de l'échantillon

Notre échantillon de cent patients comprend trente cinq femmes et soixante cinq hommes. L'âge médian (n=100) au diagnostic est de 62 ans avec des extrêmes qui vont de 19 à 84 ans.

Le suivi médian à partir de la date du diagnostic jusqu'aux dernières nouvelles (n=98) est de 40 mois, avec des extrêmes de 1 à 258 mois. Pour un patient, il nous manque la date du diagnostic fait initialement dans un autre centre, dont la prise en charge fut intégralement réalisée en oncologie médicale au CHRU de Limoges par la suite. Pour un autre, il nous manque la date des dernières nouvelles.

Quinze patients ne sont pas décédés au cours de l'examen des dossiers. Pour vingt six patients, nous ne disposons pas de l'information et enfin cinquante neuf sont décédés.

3.2 Antécédents

Les antécédents médicaux sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14).

Tableau 14 : Antécédents médicaux de l'échantillon (n=100)

	Non	Oui
Dyslipidémie	78	22
HTA	53	47
Diabète	78	22
Tabagisme	69	13
Hérédité	98	2
AIT	99	1
AVC	98	2
IDM	97	3
Angor	100	0
Artériopathie	96	4
Insuffisance rénale	65	35

Nous avons différencié les différents stades d'insuffisance rénale chronique de la population étudiée, avant le début du traitement anti-angiogénique, selon les valeurs présentées ci-après (Tableau 15).

Tableau 15 : Stades de la fonction rénale selon la formule MDRD

Fonction rénale en ml/min selon MDRD	Stades de la fonction rénale
≥80 - <120	Normale
≥60 - <80	Insuffisance rénale légère
≥30 - <60	Insuffisance rénale modérée
≥15 - <30	Insuffisance rénale sévère
<15	Insuffisance rénale terminale

Ceci nous permet d'aboutir à la répartition suivante (Figure 32). Pour être complet, un patient de l'échantillon a été transplanté à la suite d'une néphropathie diabétique évoluée. Après transplantation, il présente une insuffisance rénale légère. Enfin, un patient présente une insuffisance rénale terminale avec dialyse, à la suite d'une néphrectomie bilatérale (gauche en 1994, et droite en 2005 suite à une récurrence contralatérale).

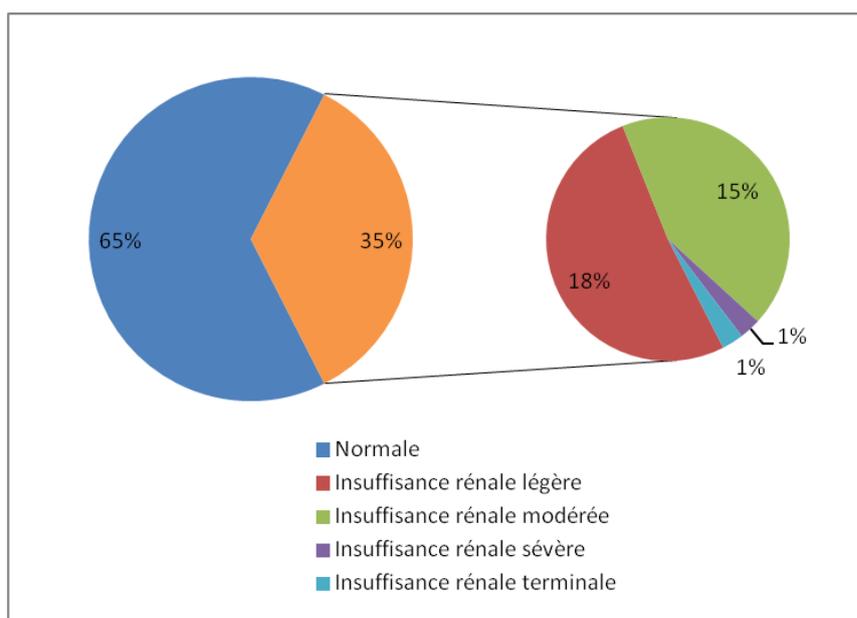


Figure 32 : Evaluation de la fonction rénale par la formule MDRD avant traitement anti-angiogénique de l'échantillon (n=100 patients)

Nous avons procédé de la même manière pour différencier les différents stades d'hypertension artérielle avant le début de la thérapeutique (Figure 33). Pour ce faire, nous avons employé la classification de l'ESH 2007 (Tableau 12) sans tenir compte des divers grades pour des chiffres tensionnels strictement inférieurs à 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD, afin d'en faciliter l'analyse. L'analyse porte sur un peu plus de la moitié (n=56) des patients étudiés. Nous ne disposons pas de la totalité des chiffres tensionnels initiaux pour les 100 patients étudiés.

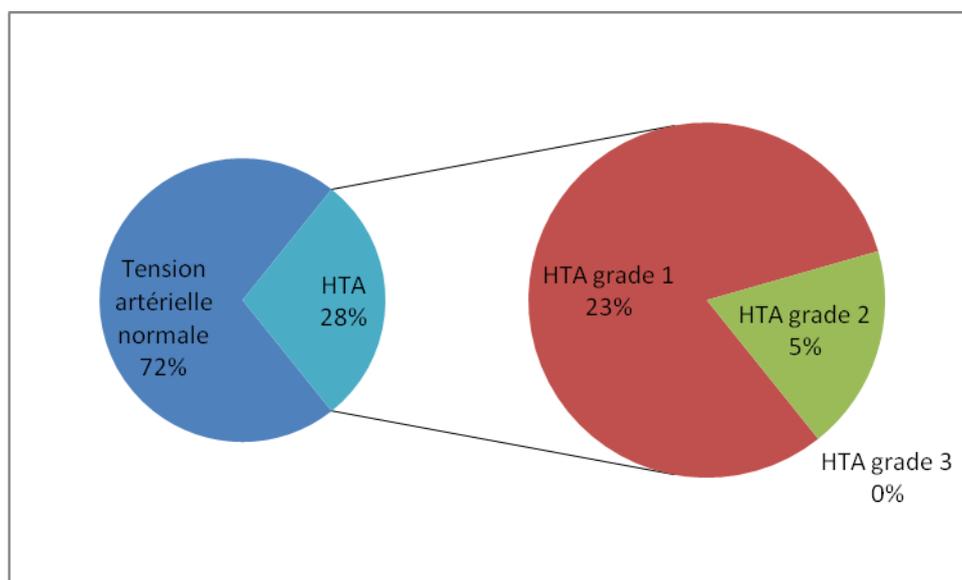


Figure 33 : Stades de tension artérielle avant traitement pour 56 patients

3.3 Caractéristiques tumorales

Les caractéristiques tumorales sont présentées ci-après (Tableau 16). Le nombre total de tumeurs primitives s'élève à cent un pour un échantillon de cent patients. Ceci s'explique par le diagnostic pour une patiente, d'une deuxième tumeur primitive (sein et colon) ayant fait l'objet d'un traitement anti-angiogénique. Cinq autres patients ont présenté également une deuxième tumeur primitive, mais celles-ci n'ont pas été prises en charge via les agents anti-tumoraux de notre étude.

Tableau 16 : Localisation, type histologique des tumeurs primitives et nombre de patients concernés (n=100)

Localisation tumeur primitive	Nombre de patients n=100	Type histologique	Nombre de patients
Rein	29	Adénocarcinome à cellule claire	27
		Carcinome tubulo-papillaire	2
Colo-rectale	32	Adénocarcinome lieberkuhnien	32
Foie	19	Carcinome hépatocellulaire	19
Sein	3	Carcinome canalaire infiltrant	3
Cérébral	16	Glioblastome	16
Grêle	1	Stromale	1
Poumon	1	Carcinoïde	1

Avant de débuter le traitement anti-angiogénique, 70 patients de l'échantillon présentent au moins une métastase.

Enfin, sur les vingt neuf patients atteints d'une tumeur du rein, quinze ont subi une néphrectomie droite et autant ont subi une néphrectomie gauche. Un patient a en effet eu une néphrectomie bilatérale comme indiqué précédemment. Un trentième patient porteur d'une tumeur rénale a bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur par néphrectomie polaire supérieure gauche. Le traitement de ce dernier a été considéré comme curatif et n'a pas donné suite à un traitement par anti-angiogénique. C'est pourquoi nous avons vingt neuf tumeurs rénales primitives et non trente inclus dans notre étude.

3.4 Caractéristiques générales des patients

Pour ce qui est des caractéristiques générales des patients avant traitement, concernant le PS et l'IMC, les chiffres sont indiqués ci-après (Tableau 17) en pourcentage. L'IMC médian est de 26,2 kg/m² (17,6-33,6).

Il est important de noter qu'aucun patient n'est dénutri avant de débiter le traitement et que l'état général de l'échantillon est très correct avec quatre vingt dix huit patients qui ont un PS compris entre 0 et 2.

Tableau 17 : PS et IMC de l'échantillon avant traitement

PS (n=100)	0	1	2	3	4
Pourcentage de patients	55	33	10	2	0
IMC(n=87) kg/m²	Maigreur ≥16,5- <18,5	Normale ≥18,5- <25	Surpoids ≥25- <30	Obésité >30	
Pourcentage de patients	2	37	52	9	

Avant de débiter un traitement anti-angiogénique, quarante sept patients (Tableau 14) présentent une hypertension artérielle prise en charge. On en dénombre vingt et un qui nécessitent une association thérapeutique allant de la bi- à la quadrithérapie (Figure 34). Nous rappellerons que nous avons pu grader la tension artérielle pour seulement cinquante six patients de notre échantillon (Figure 33) avant initiation de la thérapeutique anti-angiogénique.

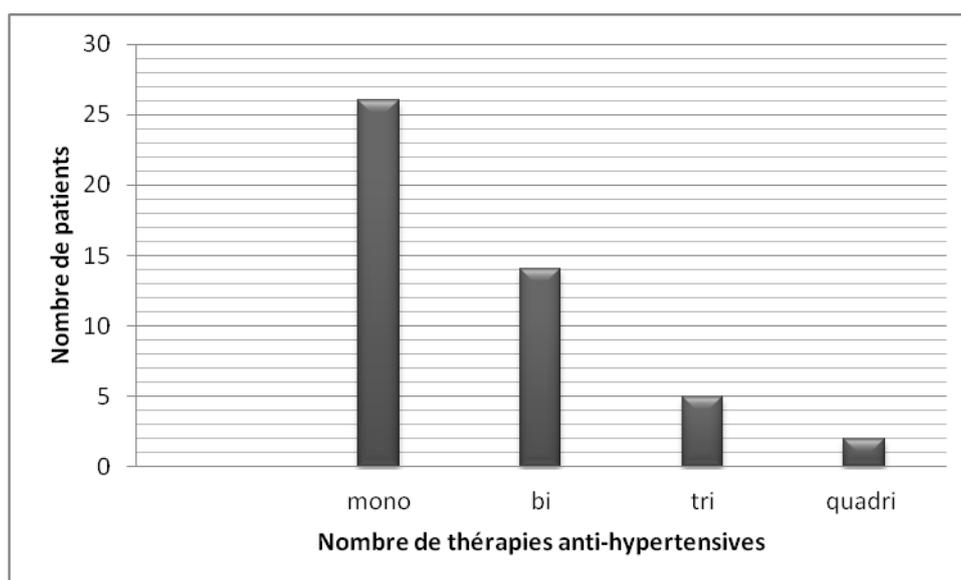


Figure 34 : Nombre de traitements antihypertenseurs par patients (n=47)

La répartition initiale des molécules employées à visée anti-hypertensive se fait avec soixante quatorze molécules de huit classes thérapeutiques différentes (Figure 35). Sans surprise, on retrouve majoritairement les cinq classes thérapeutiques recommandées en 2009 en première intention. En revanche, un patient pris en charge par sunitinib et sorafénib, initialement traité par vérapamil n'a pas eu de substitution de son traitement antihypertenseur. Dans le cadre de son suivi, il a présenté une HTA.

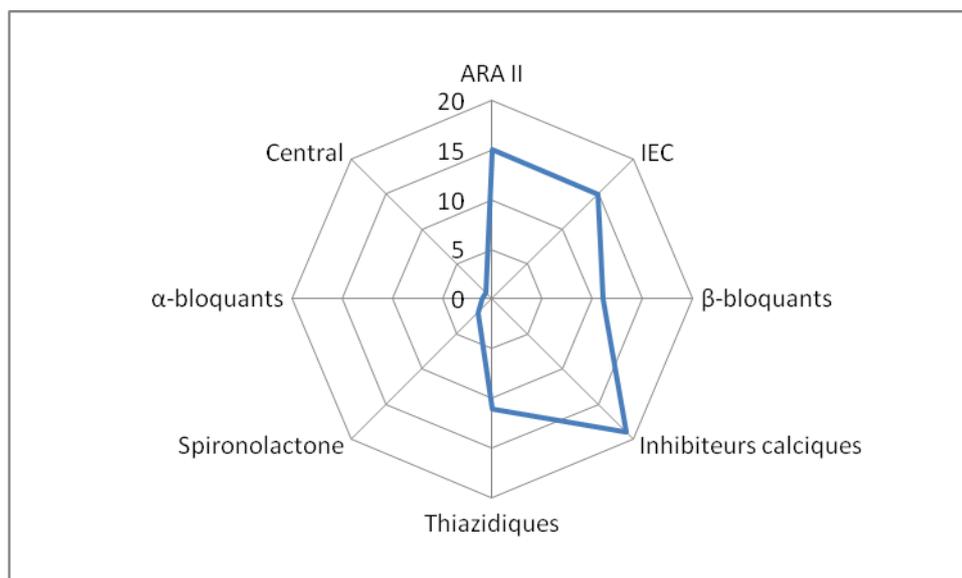


Figure 35 : Nombre de molécules par famille de traitements anti-hypertenseurs présentes avant traitement dans l'échantillon (n=47)

Pour être complet, onze patients de l'échantillon sont sous antiagrégants, principalement l'acide acétylsalicylique (neuf contre deux sous clopidogrel) et vingt deux patients sont traités par hypolipémiants. Les statines sont employées pour 86% d'entre eux seules ou en association. L'atorvastatine est de loin majoritaire (Figure 36).

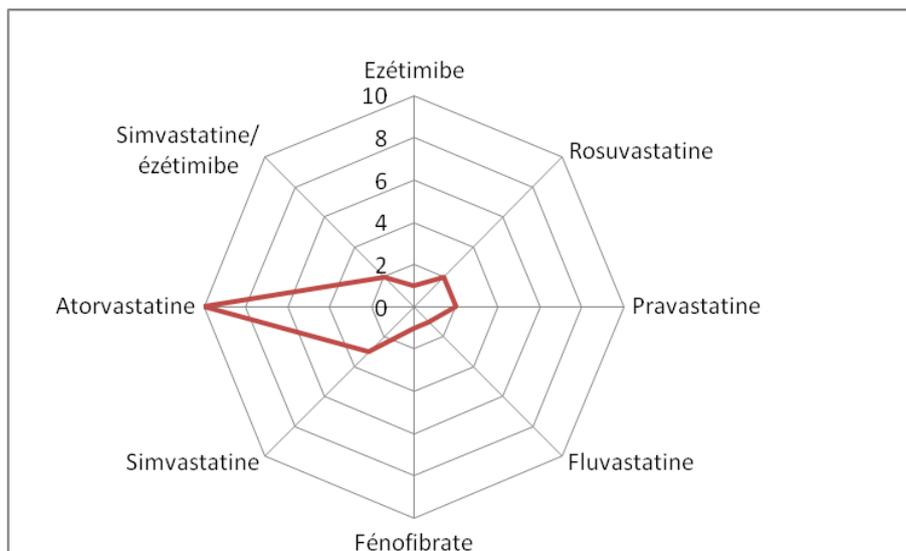


Figure 36 : Nombre de patients traités par hypolipémiant (n=22)

3.5 Traitements anti-angiogéniques

3.5.1 Données générales

L'âge médian à la date du premier traitement anti-angiogénique est de 63 ans avec des extrêmes allant de 25 à 84 ans. Le suivi médian à partir de la date du premier traitement anti-angiogénique jusqu'aux dernières nouvelles du patient (n=99) est de 19 mois avec des extrêmes de 0.4 à 66 mois.

Les trois molécules étudiées ont été employées pour des durées médianes de six à dix mois (Tableau 18). Le nombre médian de cures pour cinquante trois protocoles de bévacizumab s'élève à huit (1-53). Nous n'avons pas pu déterminer le nombre de cure sous les autres thérapies ciblées. Pour rappel, nous avons dans l'échantillon cent patients pour cent vingt sept protocoles à base de bévacizumab (n=55), sunitinib (n=34) et sorafénib (n=38).

Tableau 18 : Durée (mois) moyenne, médiane, minimale et maximale, d'emploi des agents anti-angiogéniques (n=127)

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Bévacizumab (n=55)	7.4	6.0	0	42
Sorafénib (n=38)	7.3	6.0	1	24
Sunitinib (n=34)	10.2	10.0	0	42

3.5.2 Iatrogénie

Les effets secondaires cardiovasculaires rapportés figurent ci-après (Figure 37). Un même patient a pu présenter plusieurs effets secondaires.

L'hypertension artérielle est de loin l'effet secondaire le plus fréquent, puisqu'elle concerne cinquante deux patients de l'échantillon, soit une incidence de 52%. En réalité, une autre patiente aurait développée une hypertension signalée dans des courriers médicaux. Malheureusement, nous n'avons pas de chiffres tensionnels la concernant. Aussi nous ne l'avons pas considérée comme telle dans notre étude. Nous développerons l'hypertension artérielle plus en détail ultérieurement.

Juste après l'hypertension artérielle, on retrouve vingt trois évènements thromboemboliques veineux, dont quinze sous bévacizumab. Quatre des embolies pulmonaires surviennent chez des patients qui présentent dans le même temps une phlébite. Ces dernières concernent les membres inférieurs pour trois patients (deux sous sunitinib et un sous bévacizumab) et le membre supérieur pour le quatrième sous bévacizumab.

Deux AVC ischémiques sont mis en évidence. Celui sous bévacizumab est en fait une leuco-encéphalopathie hypertensive postérieure chez un patient non hypertendu à la base, qui a développé une hypertension sous traitement. Cette entité neurologique a été mise en évidence par IRM

cérébrale. Le second survient chez un patient hypertendu avant initiation du traitement, mais dont on ne signale pas d'hypertension sous sorafénib.

Les deux patients pour lesquels survient un IDM, sont initialement des patients hypertendus traités par une monothérapie pour l'un et une bithérapie pour l'autre. Pour le second sous sorafénib, on ne met pas en évidence d'hypertension au cours du suivi. Pour le premier sous sunitinib, nous n'avons pas d'information sur les chiffres tensionnels en cours de thérapeutique.

La patiente qui développe une insuffisance cardiaque n'est pas initialement hypertendue, mais va développer une hypertension artérielle après instauration du bévacicumab. Elle a par ailleurs été traitée par anthracyclines et fluoro-uracile, connus pour leurs toxicités cardiaques.

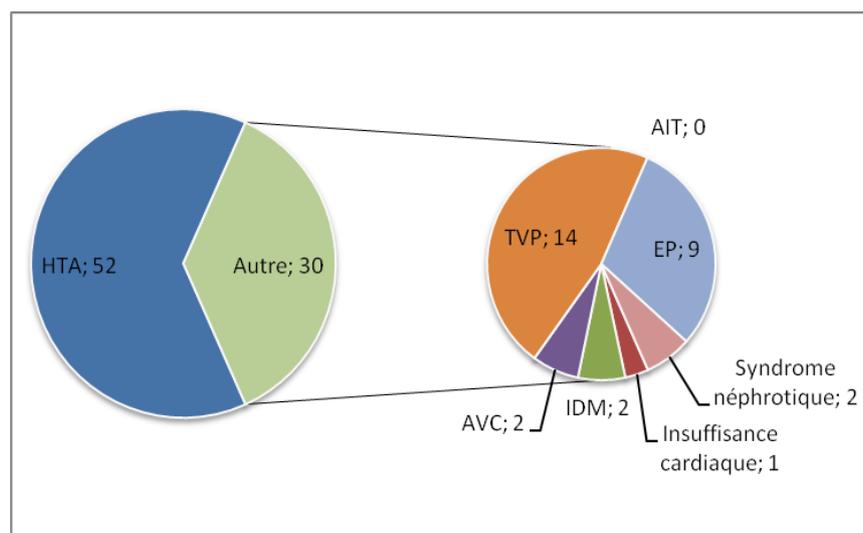


Figure 37 : Nombre de patients atteints d'effets secondaires cardiovasculaires (n=100)

Pour être complet et à titre informatif, on retrouve d'autres effets secondaires à type d'intolérance digestive et cutanée, des cas d'hémorragies (épistaxis, thrombopénie...). Enfin, un patient sous sunitinib a présenté une ostéonécrose de la mâchoire en l'absence de traitement par biphosphonates.

Si l'on s'intéresse à la répartition des effets secondaires cardiovasculaires autres que l'HTA par molécules (Figure 38), on constate

que la plupart des embolies pulmonaires surviennent sous bévacizumab et les syndromes néphrotiques exclusivement sous sunitinib. Il ressort clairement que les évènements thromboemboliques veineux sont les deuxièmes évènements indésirables les plus fréquents, survenant sous agents anti-angiogéniques.

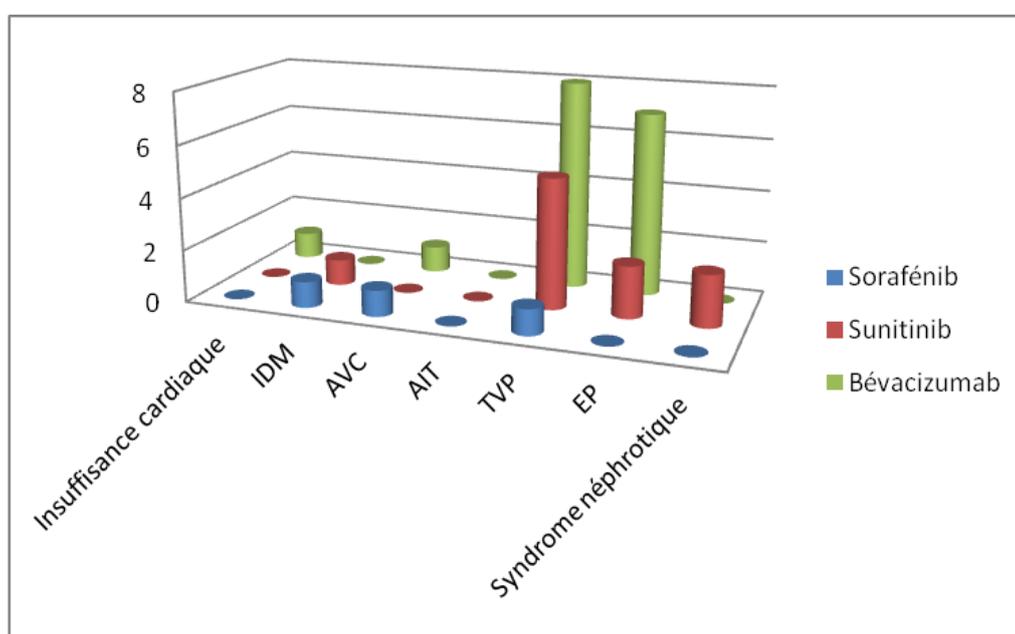


Figure 38 : Répartition des autres effets secondaires cardio-vasculaires par molécules étudiées (n=127)

Nous nous sommes intéressés aux causes d'arrêt du traitement anti-angiogénique (Tableau 19). Sans surprise, on retrouve les causes cardio-vasculaires qui contre-indiquent la poursuite du traitement.

Trois patients, qui ont présenté une HTA (deux de grade III et un de grade II), ont du arrêter leurs traitements anti-angiogéniques. Un patient avec une HTA de grade III a repris le même traitement à une posologie moindre, et le second a arrêté définitivement sa thérapeutique. L'arrêt de l'anti-angiogénique pour le patient avec une HTA de grade II paraît plus discutable à l'égard des recommandations.

On remarque que dans un cas sur deux l'arrêt du traitement est secondaire à la progression de la maladie.

Les problèmes de tolérance cutanée et digestive, toutes sous sorafénib et sunitinib, ont donné lieu à un arrêt thérapeutique pour dix patients. Mais

il est important de préciser que ces effets ont été retrouvés pour plus de patients, avec parfois une diminution de dose de ces thérapeutiques.

A titre informatif, un ulcère digestif et un retard de cicatrisation sont survenus sous bévacizumab, ainsi qu'une pancréatite sous sunitinib.

Tableau 19 : Causes des arrêts de l'ensemble des protocoles anti-angiogéniques (n=127)

Evolution maladie		PD	60
		SD	6
		RC	2
		Décès	1
Toxicités	Cardio-vasculaire	IDM	2
		AVC	2
		Embolie pulmonaire	9
		Phlébite	8
		Insuffisance cardiaque	1
		HTA	3
		Insuffisance rénale	1
		Syndrome néphrotique	2
	Tolérance	Cutanée	4
		Digestive	6
		AEG	14
	Hématologie	Pancytopénie	1
		Anémie	1
		Thrombopénie	2
		Hémorragie	3
	Autres	Retard de cicatrisation	1
		Ulcère digestif	1
		Pancréatite	1
Volonté du patient		4	
		NSP	2

3.5.3 Suivi

3.5.3.1 HTA

Pour détailler l'effet secondaire cardiovasculaire le plus fréquent sous les thérapeutiques étudiées, le tableau et la figure ci-après (Tableau 20, Figure 39) nous permettent de visualiser l'évolution de la tension artérielle pour notre échantillon. En fait, il s'agit plutôt d'une photographie du grade de tension artérielle le plus élevé sous traitement à une date t,

comparativement à une date t-1 avant traitement. En effet, nous ne connaissions pas le grade de tension artérielle avant traitement pour quarante quatre patients et sous traitement pour dix neuf patients. Pour rappel, avant et sous traitement, nous avons utilisé la classification ESH 2007 pour grader les stades d'hypertension, comme indiqué précédemment.

Tableau 20 : Evolution de la tension artérielle sous anti-angiogénique, dans la population étudiée (n=100)

Evolution de la tension artérielle	Nombre de patients n=100
HTA de novo ou majoration d'une HTA pré-existante*	52
Passage d'un grade I à normale	3
HTA stable de même grade	8 (6 grade I et 2 grade II)
Tension artérielle normale	18
NSP	19

*la majoration est définie comme une majoration du grade d'HTA pré-existante, donc d'un passage d'un grade I à II, I à III ou II à III, selon la définition de l'ESH 2007.

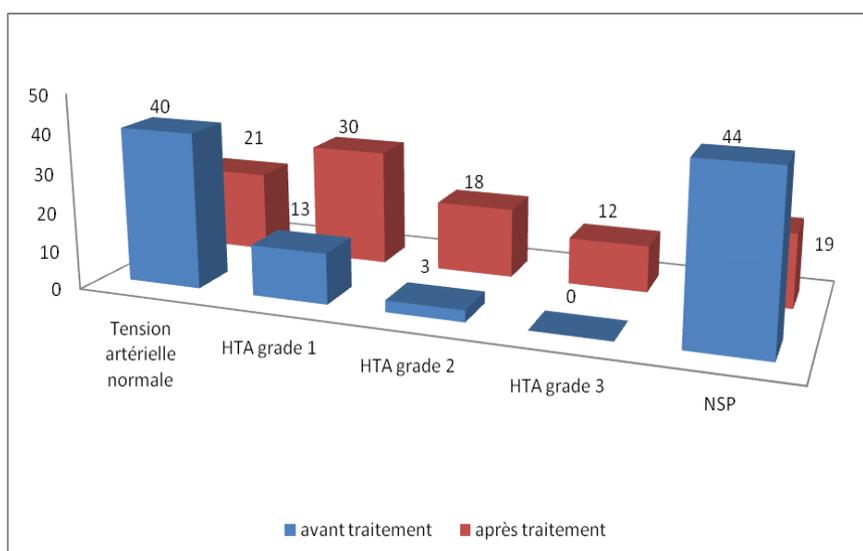


Figure 39 : Evolution des grades de tension artérielle avant et sous traitement anti-angiogénique de la population étudiée (n=100)

Très clairement, on visualise une majoration significative ($p < 0.001$) du nombre de patients hypertendus tous grades confondus, en comparant les chiffres tensionnels avant puis sous traitement. Les molécules anti-angiogéniques sont donc responsables d'une hypertension artérielle.

On constate par ailleurs qu'aucun patient avant traitement ne présente une HTA de grade III. Pour rappel, le grade III est une contre-indication à débiter toute thérapeutique anti-angiogénique.

En fonction des drogues anti-angiogéniques employées et non en termes de patients, on constate que l'incidence de l'HTA est de 50% pour le sunitinib et de 56% pour le bévacizumab. Elle est en revanche moindre pour le sorafénib aux alentours de 30% (Figure 40). L'incidence globale est de 46.5% soit cinquante neuf protocoles sur cent vingt sept.

Par conséquent les cinquante deux patients hypertendus sous traitement correspondent aux cinquante neuf protocoles. Deux patients font une HTA à la même molécule employée à deux reprises (donc compter comme 2 protocoles) et cinq font une HTA à des agents anti-angiogéniques différents.

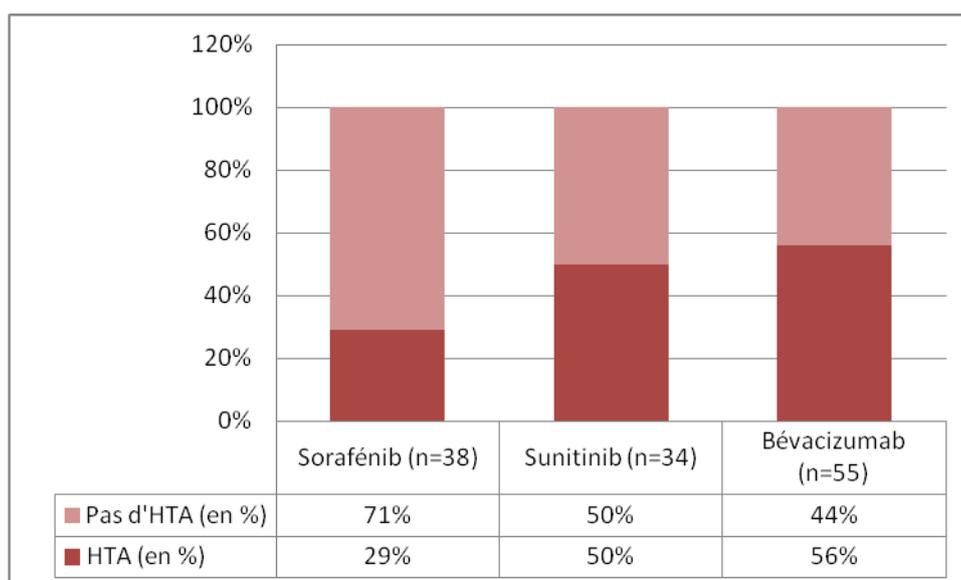


Figure 40 : Pourcentage de protocole anti-angiogéniques qui génère une HTA ou pas (n=127)

Nous pouvons également différencier les différents grades d'hypertension générés par ces trois molécules (Figure 41). Si l'hypertension artérielle est très fréquente avec une incidence supérieure ou égale à 50% sous sunitinib et bévacizumab comme vu précédemment, on se rend compte qu'elle est essentiellement de grade I à II. En revanche, sous sorafénib, les grades II et III semblent être prédominants. Ainsi, on peut se demander si le sorafénib, qui a une incidence plus faible d'hypertension artérielle (environ 30%), ne prédomine pas pour des grades élevés. La faible taille de nos trois échantillons doit nous amener à mesurer cette analyse.

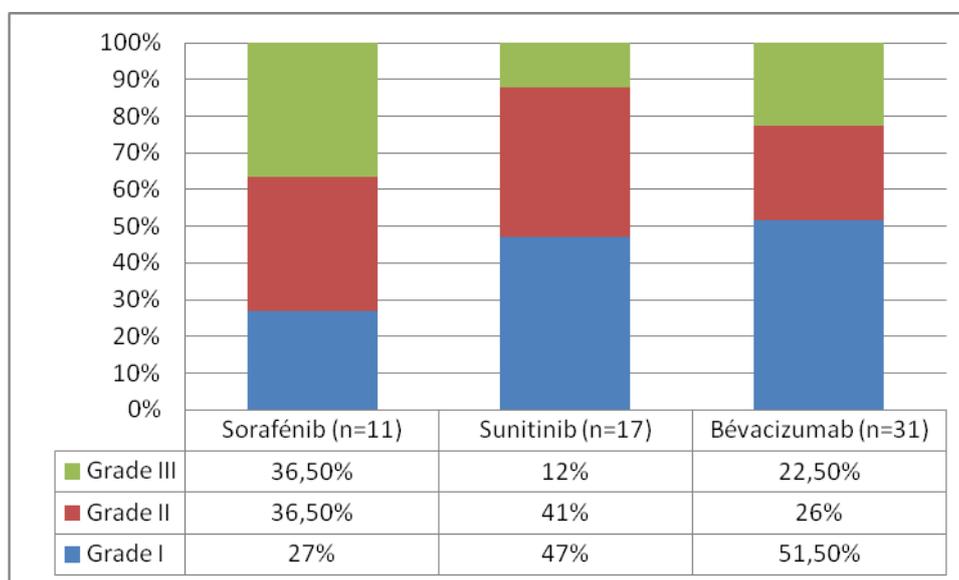


Figure 41 : Grades d'hypertension artérielle en pourcentage sous sorafénib, sunitinib et bévacizumab (n=59)

3.5.3.2 Rénal

Pour ce qui est du suivi rénal, nous avons collecté les informations sur les dosages de la créatinémie sous traitement, ainsi que les BU et les protéinuries.

L'évolution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (Tableau 15) avant traitement et sous traitement se fait vers une dégradation de la fonction rénale sous agents anti-angiogéniques (Figure 42). Comme pour la tension artérielle, nous avons réalisé deux

photographies. L'une à la date t avant traitement. Nous disposons d'informations pour l'ensemble de l'échantillon. La seconde photographie correspond au grade de la fonction rénale, le plus altéré sous traitement. Il nous manque dans le cadre du suivi des données pour deux patients seulement. Ceci aboutit à la figure ci-après.

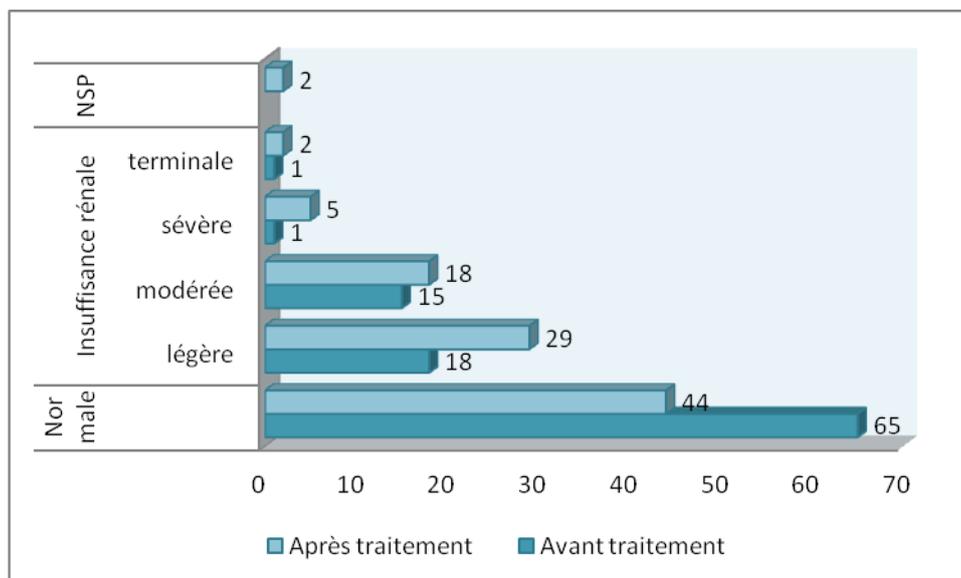


Figure 42 : Evolution de la fonction rénale avant et sous traitement anti-angiogénique (n=100)

Si l'on compare avant et après traitement les grades définissant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère, modérée et au delà, on constate que les agents anti-angiogéniques sont à l'origine d'une dégradation significative ($p=0.017$) de la fonction rénale. Nous ne pouvons toutefois pas exclure le rôle d'autres chimiothérapies ou autres thérapeutiques dans cette altération.

Sur le plan des bandelettes urinaires, on retrouve seulement des informations sur les bandelettes urinaires pour quarante quatre patients, majoritairement pour les patients sous bévacizumab (quarante deux contre deux sous sunitinib). Ceci s'explique bien entendu par le mode d'administration de la chimiothérapie. En effet, le bévacizumab est une molécule dont le mode d'administration est hospitalier. Il est plus aisé de retrouver des BU dans les dossiers médicaux que pour les patients sous

sunitinib et sorafénib dont le mode d'administration se fait per os en ambulatoire.

Les BU retrouvées pour quarante quatre patients ont été classées par la suite selon le nombre de croix de protéines (Tableau 21).

Tableau 21 : Grades des BU réalisées sous anti-angiogéniques

Nombre de patients (n=100)	Grade BU
56	NSP
5	0
7	Traces
21	1
6	2
3	3
2	4

Si nous disposons de peu d'informations sur les BU, nous retrouvons une recherche de protéinurie pour seulement six patients. On aurait dû à minima en retrouver onze d'après les recommandations citées dans les généralités (Figure 31). Les deux patients qui présentent sous bévacizumab 4 croix de protéines ont bénéficié d'une recherche de protéinurie. Ces dernières ont été inférieures à 1gr/24h (480 et 623mg/24h). Pour les neuf autres patients, nous ne pouvons affirmer ou infirmer qu'une protéinurie a été recherchée.

Les deux patients qui ont présenté un syndrome néphrotique sous sunitinib avaient quand à eux des protéinuries à 3,92 et 7 gr/24h. Nous n'avions pas de traces de BU pour ces deux patients.

Même si le nombre de patients pour lesquels nous retrouvons une protéinurie est faible, on remarque que la moitié d'entre eux présente une hypertension artérielle sous traitement. Enfin, sur ces six patients, le nombre de sujets qui a bénéficié d'une néphrectomie est aussi important que celui qui n'en a pas eu. Encore une fois, la faible taille de l'échantillon ne nous permet pas d'en conclure à une quelconque significativité de rapport entre protéinurie et néphrectomie. Pour ce qui est du rapport entre néphrectomie et HTA, nous l'aborderons ultérieurement.

3.6 Prise en charge de l'HTA

Premier constat, seulement vingt cinq patients ont bénéficié d'une prise en charge alors que cinquante deux patients ont présenté une HTA. Ceci s'explique tout simplement par le caractère bien souvent transitoire de cette HTA.

Si l'on s'intéresse à ces vingt cinq patients, on constate que 80% d'entre eux bénéficient d'aucun traitement spécifique ou d'une monothérapie (36% monothérapie – 44% aucun traitement), contre la tension artérielle avant la mise en place des anti-angiogéniques.

Si l'on compare le nombre de traitements antihypertenseurs prescrits à ces vingt cinq patients avant la mise sous traitement anti-angiogénique et après le début de la thérapie ciblée (Figure 43), on constate une majoration évidente des thérapies anti-hypertensives. Trois patients nécessitent une quadrithérapie (deux pour une HTA de grade II et un pour une HTA de grade III) après la mise en place du traitement alors qu'initialement nous n'en avions pas dans l'échantillon (n=25).

Pour être exhaustif, il importe de remarquer que les douze patients qui ont présenté une HTA de grade III font partis de l'échantillon dont l'HTA a été prise en charge (n=25).

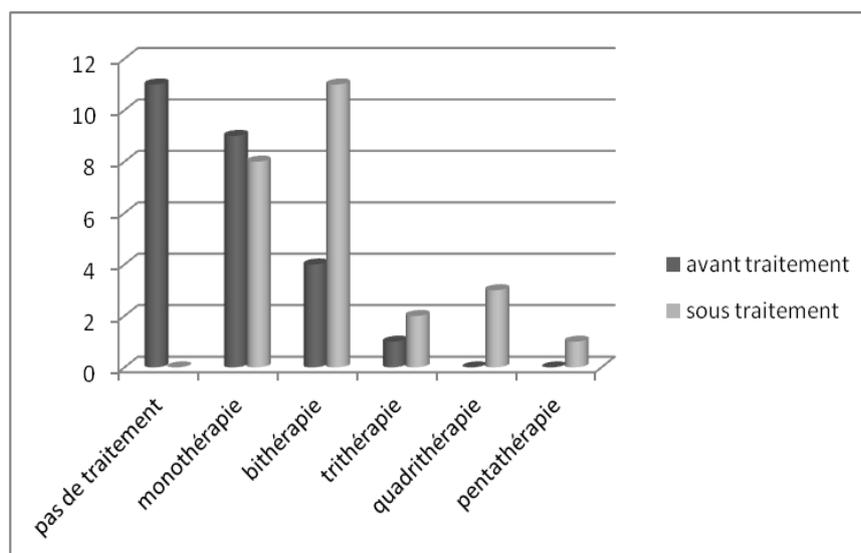


Figure 43 : Evolution du nombre de traitements antihypertenseurs chez les patients hypertendus pris en charge (n=25)

Nous avons calculé le nombre de thérapies anti-hypertensives qui ont été rajoutées au traitement initial pour chaque patient (Tableau 22). On remarque qu'un patient a été équilibré simplement en majorant sa thérapeutique initiale et surtout que 92% l'ont été par le rajout d'une à deux molécules. Un seul patient qui a présenté une HTA de grade III a du avoir recours à trois autres thérapies, en plus des deux qu'il avait déjà pour finir sous pentathérapie.

Tableau 22 : Nombre de traitements antihypertenseurs rajoutés par rapport au traitement initial chez les patients hypertendus pris en charge (n=25)

Nombre de traitements antihypertenseurs rajoutés	Nombre de patients hypertendus pris en charge
0	1
1	15
2	8
3	1

Ceci rend compte de la facilité d'équilibration des chiffres tensionnels des thérapeutes sous anti-angiogéniques.

Si on évalue les familles antihypertensives employées, toujours en les comparants avant et sous thérapies ciblées (Figure 44), on constate que deux familles ressortent clairement.

En effet, si avant l'introduction des thérapies ciblées, les cinq classes thérapeutiques recommandées en première intention en 2009 sont employées de manière quasi-équivalente ; sous traitement, les ARA II et les inhibiteurs calciques sont majoritaires. Ceci est en accord avec les recommandations détaillées dans les généralités. Pour être complet, on précisera qu'aucune molécule contre-indiquée avec le sorafénib et le sunitinib n'a été employée.

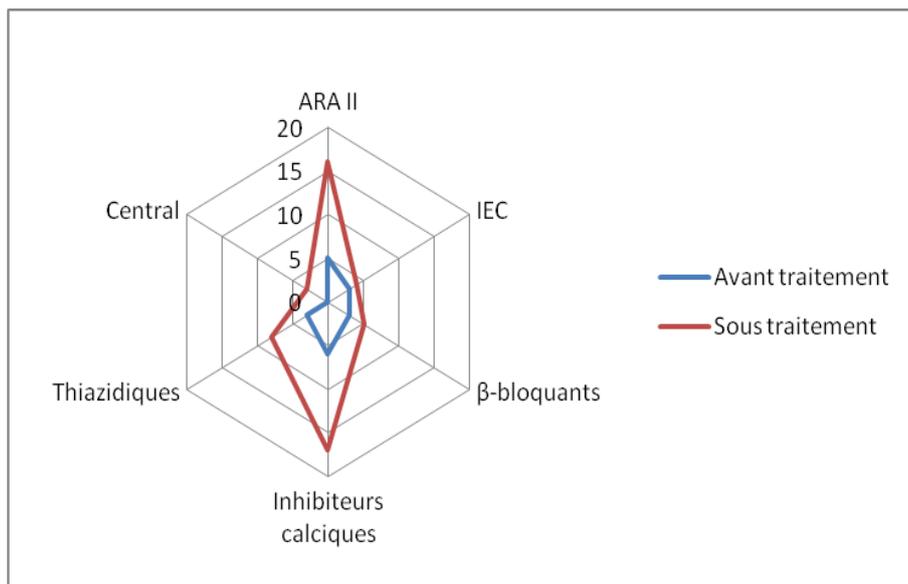


Figure 44 : Nombre de molécules hypertensives par famille employées chez les patients hypertendus pris en charge (n=25)

3.7 Facteurs pronostiques d'HTA

Nous n'avons pas mis en évidence de manière significative de relation entre le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie et l'obésité, avec l'apparition d'une hypertension artérielle sous agents anti-angiogéniques.

Lorsqu'on analyse la relation entre HTA avant traitement et sous traitement (Tableau 23), nous constatons que le nombre de patients hypertendus se compose de manière quasi équivalente de patients qui étaient hypertendus à la base, que de patients non hypertendus. Il en va de même pour ceux qui ne développent pas d'hypertension. Là encore, aucune relation significative n'est mise en évidence.

Tableau 23 : Relation entre HTA avant et sous traitement (n=100)

		Avant traitement	
		Pas d'HTA	HTA
Sous traitement	Pas d'HTA	48	23
	HTA	52	24
	Total	100	47

L'âge, la localisation primitive et la néphrectomie sont-ils des facteurs pronostiques d'une hypertension artérielle sous traitement?

Pour ce qui est de l'âge, nous ne la mettons pas en évidence.

Comme dit précédemment, nous avons cent patients pris en charge pour cent une localisations primitives qui ont donné lieu à une thérapeutique anti-angiogénique.

Si on ne considère que la première localisation primitive, on obtient la répartition des hypertensions en fonction des localisations primitives comme suit (Figure 45). Nous avons exclu de la figure toutes les localisations faiblement présentes dans notre échantillon (sein, grêle et poumon).

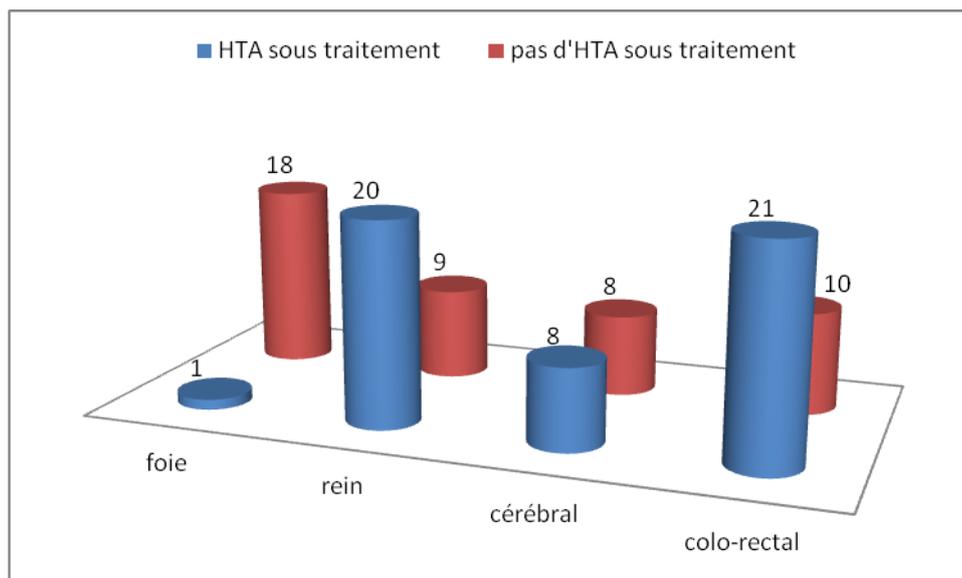


Figure 45 : Répartition des localisations primitives en fonction de l'apparition d'une HTA sous traitement (n=95)

Il apparait clairement, que deux patients sur trois font de l'hypertension si la localisation primitive est un rein ou une tumeur colorectale. A l'inverse, la quasi totalité des patients atteints d'une tumeur hépatique ne développe pas d'hypertension.

On met en évidence de manière significative ($p < 0.001$) une relation entre l'hypertension et la localisation tumorale primitive.

Si l'on regarde d'un peu plus près les patients atteints d'une tumeur rénale, qui ont subi une néphrectomie (pour rappel au nombre de 29, dont un bilatéral). On constate là encore que plus des deux tiers de ces derniers développent une HTA sous traitement.

Là encore, la relation entre HTA et néphrectomie est significative ($p=0.0407$). Donc, la néphrectomie majore le risque de développer une HTA sous agents anti-angiogéniques.

Tableau 24 : Relation entre HTA sous traitement et néphrectomie (n=29)

	Patients avec néphrectomie
Pas d'HTA	9
HTA	20

3.8 HTA facteur pronostique ?

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupes. Nous avons observé deux sous populations.

La première (n=29) comporte les patients atteints d'une tumeur rénale, traités par sunitinib, et la seconde (n=31) les patients atteints d'une tumeur colorectale, traités par bévacizumab.

Dans ces deux sous-populations, nous avons différencié les patients qui ont présenté une HTA de ceux qui n'en ont pas présenté. Nous avons alors comparé la survie sans progression à 3 mois après la mise en place du traitement anti-angiogénique.

Malheureusement, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse pour le sous-groupe de tumeurs rénales par manque de données sur les chiffres tensionnels sous sunitinib dans le cadre du suivi. En revanche, il n'en a pas été le cas pour le sous-groupe des tumeurs colorectales.

Pour autant, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la réponse thérapeutique en fonction de l'apparition d'une hypertension artérielle ou pas dans le sous-groupe colorectal ($p=0.0673$).

4. DISCUSSION

Notre étude présente un certain nombre de biais d'information. De part son caractère rétrospectif, on ne peut exclure une carence dans le recueil des divers antécédents médicaux, carence que nous avons constatée pour les chiffres tensionnels avant traitement et dans le cadre du suivi. Ensuite et toujours en rapport avec la tension, le mode de mesure manuel ou électronique n'a pas été précisé dans les dossiers. De plus, certaines données sont issues de consultations, d'autres du jour même de la chimiothérapie, et d'autres d'un relevé d'automesure ambulatoire. Par conséquent, le mode de mesure et le jour de la prise de tension peuvent être à l'origine d'erreurs d'appréciation. Ainsi, ces biais d'information peuvent être à l'origine d'une erreur différentielle.

A ces biais, s'ajoute un facteur de confusion lié à l'âge. En effet, comme indiqué dans les généralités, l'hypertension est d'autant plus fréquente que le sujet est âgé (Tableau 4), la prévalence est proche des 70% dans deux études françaises pour les sujets de plus de 60 ans, contre 30% dans la population générale. Du fait d'un âge médian de 63 ans dans notre échantillon, la prévalence de 47% paraît en accord avec les données issues de la littérature. Pour autant, si les patients recrutés ont plus de 60 ans, on peut se poser la question si l'HTA sous agents anti-angiogéniques n'est pas en partie liée au vieillissement physiologique de notre échantillon.

Toutes ces réserves doivent nous conduire à mesurer nos résultats.

L'étude retrouve une incidence générale d'HTA de 52% (voire 53%), une incidence qui varie en fonction des molécules anti-angiogéniques. C'est sous bévacizumab qu'elle est la plus élevée (55%), bien supérieure aux données de la littérature(47,51-53). Une explication repose sans conteste sur les classifications d'hypertension différentes employées dans ces études comme nous l'avons déjà expliqué.

Quand on étudie les HTA par molécules, on se rend compte que le bévacizumab est à plus de 50% des cas à l'origine d'une HTA de grade I. Or,

toute tension artérielle comprise entre 140 et 150 mmHg est considérée comme normale dans la NCI-CTCAE, alors qu'elle correspond déjà à une HTA dans l'ESH 2007, et nécessite une intervention thérapeutique. Ainsi, la classification de niveau tensionnel couplée à une incidence forte d'HTA de grade I permet de comprendre nos différences avec les études antérieures sur le bévacizumab.

Pour le sunitinib, si l'on compare l'incidence de notre étude avec deux études récentes de 2011(87) et 2012(88), l'incidence dans les trois études varie de 48,5 à 81%, elle s'élève à 50% dans notre travail. Toutes définissent l'HTA par une PAS et une PAD respectivement supérieures à 140 et/ou 90 mmHg, telle que définie dans l'ESH 2007. Le seuil d'hypertension ayant été le même, il apparaît logique que les chiffres diffèrent des études antérieures avec des incidences plus faibles.

Pour autant, il est probable que l'incidence a été sous estimée dans notre étude. En effet, c'est pour les thérapies orales que nous avons manqué le plus d'informations de suivi. De plus, nous n'avons pas forcément eu le mode de mesure mentionné dans le dossier pour chaque patient. Par conséquent on a pu définir certains patients comme normotendus alors qu'ils étaient peut-être hypertendus dans le cadre d'une automesure ambulatoire. Ce mode de mesure est bien plus fiable pour dépister l'HTA. C'est ce que montre deux études (49,50) dans ce contexte carcinologique. Tout ceci nous amène à dire que l'incidence est probablement plus forte dans notre échantillon.

Ceci est d'autant plus vrai que le seuil tensionnel qui définit une HTA est à 135/85 mmHg pour une automesure contre 140/90 mmHg pour une mesure au cabinet comme nous l'avons montré dans les généralités. Or, les deux études citées ci-dessus utilisent un seuil de 140/90 mmHg pour définir une HTA dans le cadre d'une automesure. Ainsi, il apparaît évident que l'HTA a été sous estimée dans ces études puisqu'elles ne diagnostiquent pas les patients compris entre 135 et 140 mmHg de PAS et 85 et 90 mmHg de PAD. Il en va de même pour notre étude pour les thérapies orales, puisque nous

avons pris pour seuil 140/90 mmHg pour tous nos patients, par manque d'information sur le mode de mesure et pour uniformiser notre échantillon.

Toutes ces remarques sont valables pour le sorafénib, ce qui explique le faible taux d'incidence vis-à-vis des études récentes comme celle de Smitz de 2012(107). Il est probable que nous avons sous-estimé l'HTA pour le sorafénib.

L'étude permet de confirmer la relation entre toutes les molécules anti-angiogéniques étudiées et l'hypertension artérielle. Si cette relation était connue sous les classifications usuelles en cancérologie, elle l'est désormais sous la classification des grades de tension de l'ESH 2007, de manière significative ($p < 0.001$). Pour rappel, cette classification est celle communément employée par les médecins généralistes dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension artérielle.

La prise en charge de l'HTA avant traitement est en rapport avec les recommandations d'usage en 2009, à l'exclusion de rares cas pour lesquels nous n'avons pas les informations qui les justifient. En revanche, une patiente sous vérapamil n'a pas été substituée avant de débiter la thérapie. En tout cas, si tel a été le cas, nous n'avons pas disposé de l'information. Le risque repose sur la majoration des effets secondaires si cette molécule est associée au sorafénib ou sunitinib. Or, cette patiente a bénéficié des deux thérapies et a fait une HTA au premier et une pancytopenie au second.

Sous thérapies ciblées, l'usage suit les recommandations avec une prescription majoritaire d'inhibiteurs calciques et d'ARA II. On peut se demander pourquoi les IEC n'ont pas été employés car ils rentrent également dans les recommandations d'usage et surtout ils présentent l'avantage d'être moins coûteux. De plus, ils sont aussi efficaces sur la protéinurie que les ARA II.

Notre travail ne met pas en évidence de relation entre HTA sous traitement et comorbidités cardio-vasculaires. Ce qui va à l'encontre des études antérieures(34) sur le sujet, mais en accord avec des études plus récentes(48,50,107).

En revanche, la localisation tumorale primitive est un facteur de risque d'HTA sous agents anti-angiogéniques. Il ressort une nette majoration du risque d'HTA pour les cancers du rein et du colon en accord avec les études d'An(51) et Ranpura(52) pour ne citer qu'elles. Il n'en est pas de même pour le cancer du foie. La néphrectomie majore également le risque d'HTA de manière significative dans notre travail.

Notre étude ne permet pas de confirmer la rapidité d'installation et le caractère réversible de l'HTA sous agents anti-angiogéniques. L'hétérogénéité des dates de mesure de la tension artérielle rend toute analyse statistique impossible. Une étude récente, qui repose sur l'automesure, confirme les travaux antérieurs sur le sujet. En effet, Bamias et ses collaborateurs(50) démontrent qu'au cours du premier cycle de sunitinib, le risque d'HTA est maximal et que cette HTA est réversible au cours des cinquièmes et sixièmes semaines de traitement sous sunitinib, qui correspondent en règle générale aux deux semaines de pause thérapeutique.

L'HTA est-elle un facteur pronostique d'efficacité thérapeutique ? Nous ne mettons pas en évidence de différence significative sur la survie sans progression à trois mois dans notre étude, en différenciant les patients hypertendus ou non dans le cadre du cancer colorectal traité par bévacizumab, contrairement aux études de Scartozzi et Tahover(134,135).

Pour autant si l'on compare les études sur le cancer du rein pris en charge par sunitinib, on constate que Brian et ses collaborateurs(87) concluent que l'HTA est un facteur pronostique alors que Bamias(50) ne le démontre pas. Le mode de mesure diffère entre ses deux études, on peut

alors imaginer que cela explique leurs différences. Si maintenant on confronte deux études qui emploient l'automesure celle de Bamias à celle de Szmit(88), les résultats divergent. En effet, le second montre une différence significative d'efficacité thérapeutique lorsque les patients développent une HTA.

Bien d'autres études démontrent le rôle pronostique de l'HTA. La faible taille de notre sous-groupe est probablement à l'origine de nos résultats sur cette question. S'agit-il d'ailleurs de l'HTA ou plutôt de la majoration des chiffres tensionnels (avec ou sans HTA) qui est pronostique ?

Sur le plan thromboembolique artériel, on constate quatre accidents de ce genre, ainsi qu'une insuffisance cardiaque. On ne peut au travers de l'étude affirmer qu'ils sont en rapport aux agents anti-angiogéniques. On en fait simplement le constat dans notre échantillon. Quoiqu'il en soit, ces cinq accidents ont pour dénominateur commun l'hypertension artérielle. En effet, pour ces cinq patients, ils avaient une HTA avant ou sous traitements anti-angiogéniques. Par conséquent, il apparaît évident que toute HTA doit être prise en charge au risque de voire apparaître des complications de ce genre. Ceci infirmerait le constat de Tebutt et ses collaborateurs(58), même si encore une fois, nous ne pouvons rien affirmer. Si notre travail ne prouve rien sur le sujet, il incite tout de même à réaliser une surveillance par automesure ambulatoire de la tension artérielle. En effet, cela permet de dépister plus efficacement toute HTA et de prévenir un accident ischémique plus grave. On retrouve à ce titre un seul évènement cardiaque dans l'étude de Bamias et ses collaborateurs(50) qui emploie encore une fois une surveillance par automesure.

En ce qui concerne les accidents thromboemboliques veineux, on en fait le constat sous les thérapies ciblées étudiées, sans que nous puissions affirmer que le risque soit majoré sous ces agents par rapport aux chimiothérapies classiques. En effet, l'étude ne s'y prête pas. On remarque

simplement que la majorité des phlébites et embolies pulmonaires surviennent sous bévacizumab.

Sur le plan rénal, nous avons démontré que la fonction rénale se dégrade de manière significative sous anti-angiogéniques. Ceci confirme les données issues de la littérature(96). Nous apporterons toutefois des réserves à nos résultats vis-à-vis de l'usage concomitant d'agents néphrotoxiques, qu'ils s'agissent de chimiothérapies ou thérapies générales tels les AINS. En revanche, nous ne pouvons commenter les protéinuries dans la mesure où nous en avons disposé que de six. Sur les deux syndromes néphrotiques sous sunitinib, l'un s'accompagne d'une HTA. Ceci renforce l'intérêt de la prise en charge de l'HTA.

A partir de notre travail, et pour aller plus loin, on peut se poser trois questions.

D'une part, doit-on traiter l'HTA lorsqu'elle survient sous agents anti-angiogéniques ? Autrement dit, est-ce que traiter une HTA diminue l'efficacité de la thérapie ciblée ? L'étude de Brian et ses collaborateurs(87) permet d'apporter un élément de réponse et confirme des données antérieures(151). Cette étude compare la réponse objective, la survie sans progression et la survie globale des patients hypertendus sous sunitinib. Elle comporte deux groupes. L'un comprend les patients hypertendus à la base et donc traités et le second ceux qui ne le sont pas. Tous ont un point commun, ils développent une HTA sous thérapie ciblée. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences significatives d'efficacité thérapeutique du sunitinib entre les deux groupes. Ils en déduisent, que les traitements antihypertenseurs n'altèrent pas l'efficacité thérapeutique et qu'à partir de là on peut les employer pour prendre en charge l'HTA.

D'autre part, si les traitements n'interfèrent pas avec la réussite du traitement, doit-on pour autant prendre en charge l'HTA ? A la vue des effets secondaires développés dans les généralités et dans notre étude, on constate que l'HTA est l'effet secondaire cardio-vasculaire le plus fréquent,

et qu'on la retrouve bien souvent à l'origine d'effets secondaires plus graves et heureusement moins fréquents sur le plan cardio-vasculaire.

Par conséquent, il apparaît évident que l'on peut traiter l'HTA, mais surtout que l'on doit la prendre en charge comme toute HTA en dehors de ce contexte anti-angiogénique du fait de la morbidité qui peut s'en suivre.

Dans la mesure où le traitement antihypertenseur n'altère en rien l'efficacité thérapeutique et que l'HTA est un effet secondaire fréquent sous molécules anti-angiogéniques, ne peut-on pas prévenir cette HTA et la morbidité qui l'accompagne par un traitement antihypertenseur prophylactique ?

Une étude de 2006(152), montre le bénéfice d'un traitement par énalapril pour prévenir la cardiotoxicité tardive des chimiothérapies (hors thérapies ciblées) à fortes doses.

Banfor et ses collaborateurs(153) ont associé un inhibiteur de tyrosine kinase (autre que le sunitinib et le sorafénib) avec de l'atrasentan qui est un antagoniste de récepteur de l'endothéline sélectif pour le sous-type A. Cette molécule déjà exploitée dans le cadre de l'HTAP (Hypertension Artérielle Pulmonaire) a des propriétés anti-hypertensives, voire anti-tumorales par ralentissement de la croissance tumorale. Cette étude démontre le bénéfice de l'association atrasentan avec l'inhibiteur de tyrosine kinase pour prévenir l'HTA et ralentir la croissance tumorale.

L'étude de Langenberg et ses collaborateurs de 2009(151), qui a l'avantage d'être prospective, n'a pas montré d'intérêt d'une prophylaxie anti-hypertensive associée au cediranib, qui est un autre agent inhibiteur de tyrosine kinase de la voie du VEGF.

Un travail plus récent de 2012 sur des rats(154) permet de mettre en évidence l'intérêt d'une prophylaxie anti-hypertensive par un IEC, le captopril, sous sorafénib. Les auteurs démontrent par ailleurs son intérêt dans la prévention des lésions rénales.

Les avis divergent sur le sujet de la prophylaxie. Quoiqu'il en soit, en règle générale, l'HTA est souvent facilement contrôlée lorsqu'on la surveille,

et bien des auteurs cités ci-dessus estiment d'ailleurs qu'il vaut mieux réaliser une simple surveillance et une bonne prise en charge de l'HTA. D'autre part, les traitements antihypertenseurs ne sont pas forcément bien tolérés par les patients. A partir de là, on peut se poser la question de savoir si la balance bénéfice-risque dans le contexte carcinologique n'invite pas plutôt à la prudence et à la réserve.

CONCLUSION

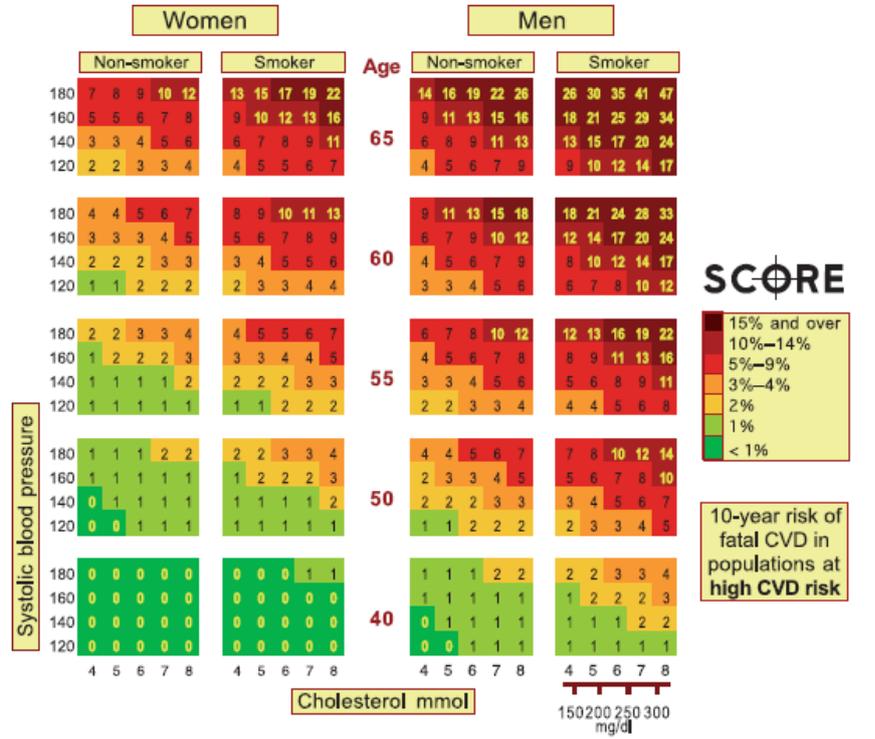
Notre étude rétrospective a permis de confirmer la relation entre hypertension artérielle et molécules anti-angiogéniques selon la classification européenne de l'ESH 2007. Encore une fois, la définition des grades d'HTA diffèrent entre les classifications usuelles en cancérologie et celles des médecins généralistes et autres spécialistes. Or, c'est bien à partir de ces différentes classifications que l'on définit l'HTA et ses niveaux d'intervention thérapeutique. De plus, ces seuils varient selon les modes de mesure employés. Il est donc important de bien préciser le mode de mesure et la classification employée pour définir une HTA, mais aussi pour comparer les données à celles de la littérature. Une étude prospective sur l'HTA, qui définit clairement la classification employée et le mode de mesure, permettrait de mieux estimer l'incidence de l'HTA sous thérapies ciblées.

Dans le cadre du suivi et de la prise en charge de l'HTA, il apparaît nécessaire d'uniformiser les pratiques entre cancérologues, spécialistes d'organe et de médecine générale. Ces derniers sont en première ligne et le traitement de l'HTA relève de leurs compétences. Il conviendrait de mettre en place un protocole de suivi pour en faciliter la prise en charge. Ce protocole pourrait être intégré dans le projet de soins personnalisé du patient. Ainsi, la prise en charge de l'HTA, mais également des autres effets secondaires, en serait simplifiée pour les thérapeutes mais aussi plus claire et sécuritaire pour les patients.

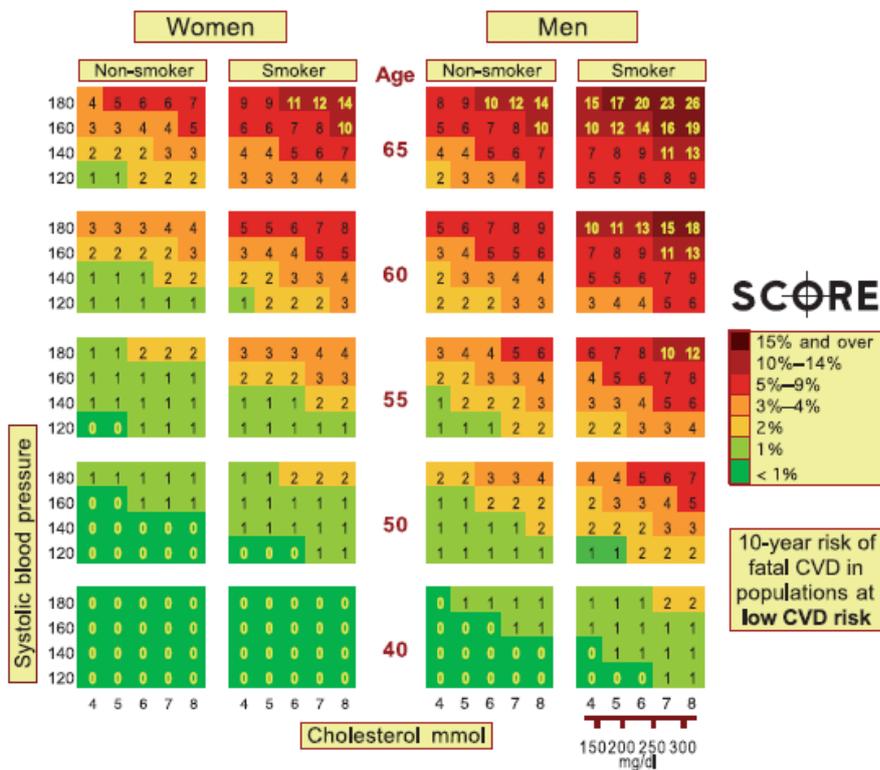
ANNEXES

Annexe 1 : Grilles SCORE	121
Annexe 2 : Table du RCV de Framingham.....	122
Annexe 3: Liste des brassards huméraux et radiaux validés par l’AFFSAPS en janvier 2010	123
Annexe 4 : Relevé d’auto-mesure.....	124
Annexe 5 : Test de Fagerström	125
Annexe 6 : NCI-CTCAE v3.0 (2003)	126
Annexe 7 : NCI-CTCAE v4.0 (2009)	127
Annexe 8 : Performans Status de l’OMS (Organisation mondiale de la Santé).....	128

Annexe 1 : Grilles SCORE



RCV fatal à 10 ans pour les patients à haut risque cardio-vasculaire



RCV fatal à 10 ans pour les patients à faible risque cardio-vasculaire

Annexe 2 : Table du RCV de Framingham



FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT

ST ALBANS & HEMEL HEMPSTEAD NHS TRUST : CARDIOLOGY DEPARTMENT



This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who already have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous SECONDARY PREVENTION. People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted; Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP						Diastolic BP		Diabetes		Smoking			
	M	F	M	F	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	Yes	M	F
30-34	-1	-9	<4.1	-3 -2	0	0	1	2	3	0	0	1	2	3	No	Yes	0	0
35-39	0	-4	4.1 - 5.1	0 0	0	0	1	2	3	0	0	1	2	3	No	Yes	0	0
40-44	1	0	5.2 - 6.2	1 1	1	1	1	2	3	1	1	1	2	3	No	Yes	0	0
45-49	2	3	6.3 - 7.1	2 1	2	2	2	2	3	2	2	2	2	3	No	Yes	2	2
50-54	3	6	7.2	3 3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	No	Yes	2	2
55-59	4	7													No	Yes	0	0
60-64	5	8													No	Yes	0	0
65-69	6	8													No	Yes	0	0
70-74	7	8													No	Yes	2	2

Total Cholesterol		HDL Cholesterol	
M	F	M	F
<4.1	-3 -2	<0.9	2 3
4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1 2
5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0 1
6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0 0
7.2	3 3	≥1.56	-2 -3

Systolic BP		Diastolic BP					
Male	Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	≥100
<120	<120	0	0	1	2	3	3
120-129	120-129	0	0	1	2	3	3
130-139	130-139	1	1	1	2	3	3
140-159	140-159	2	2	2	2	3	3
≥160	≥160	3	3	3	3	3	3

Diabetes		Smoking	
No	Yes	No	Yes
0	2	0	2
0	2	0	2

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	6%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	24%	27%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	6%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	3%	5%	6%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
 Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
 HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
 BP < 120/90
 No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of ≥20% should be considered for treatment with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2 with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/90)

Annexe 3: Liste des brassards huméraux et radiaux validés par l’AFFSAPS en janvier 2010

● Modèles bras (huméraux)	● Modèles poignets (radiaux)
A&D Co Ltd UA 631	A&D Co Ltd UB 510, UB 511, UB 512
A&D Co Ltd UA 704	ARTSANA SPA CS 510, CS 530
A&D Co Ltd UA 767 PBT	BEURER GmbH & Co KG BC 08
A&D Co Ltd UA 767 Plus	BEURER GmbH & Co KG BC 16
A&D Co Ltd UA 767 Plus 30	BEURER GmbH & Co KG BC 20 / VC 15
A&D Co Ltd UA 767 V	BEURER GmbH & Co KG SBM 06
A&D Co Ltd UA 774	BEURER GmbH & Co KG SBM 07
ARTSANA SPA BS 150	BEURER GmbH & Co KG SBM 08
ARTSANA SPA CS 410	BRAUN GmbH SensorControl EasyClick BP 3510
ARTSANA SPA CSI 610	BRAUN GmbH SensorControl EasyClick BP 3550
BEURER GmbH & Co KG BM 16	BRAUN GmbH SensorControl EasyClick BP 3560 Pharmacy
BEURER GmbH & Co KG BM 20	Dupont Medical Colson C1, Colson C3
BEURER GmbH & Co KG SBM 12	HEALTH & LIFE Co Ltd AC 100, AC 122, AC 200, AC 203, AC 208, AC 209, HL 168 A, HL 168 G, HL 168 Y, HL 168, AC 219, AC 220
Dupont Medical Colson C4	IEM GmbH Heart Beat, Klock, Klock Mobil
HARTMANN Tensoval Duo Control	KJUMP Health Co. Ltd. Autotensio
HEALTH & LIFE Co Ltd ACT01	KJUMP Health Co. Ltd. ORGALYS 7000/12119
HEALTH & LIFE Co Ltd AC201	KJUMP Health Co. Ltd. ORGALYS13813-56
HEALTH & LIFE Co Ltd AC211, AC212	KJUMP Health Co. Ltd. TEC KP-6240
HEALTH & LIFE Co Ltd HL 888 HA	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3004
HEALTH & LIFE Co Ltd HL 888 CA	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3006
IEM GmbH Stabil-o-Graph	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3032
IEM GmbH Stabil-o-Graph Mobil	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3036
KJUMP Health Co. Ltd. Auto Tensio SPG 400	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3038
KJUMP Health Co. Ltd. ORGALYS 13814-56	Matsushita Electric Works Ltd Panasonic EW 3039
KJUMP Health Co. Ltd. ORGALYS 7500/12120	Microlife AG Microlife BP3AY1-4
MATSUSHITA ELECTRIC WORKS Ltd Panasonic EW 3106	Microlife AG MICROLIFE BP3 BQ1-3
MATSUSHITA ELECTRIC WORKS Ltd Panasonic EW 3122	Microlife AG MICROLIFE BP3 BD1-4D
Microlife AG MICROLIFE BP3 AC1.1 PC	Microlife AG Microlife BP3BL1-3
Microlife AG MICROLIFE BP3 AJ1-2	Microlife AG Microlife BP3BL1-4
Microlife AG MICROLIFE BP3 BG1A	Microlife AG MICROLIFE BP3 BU1-4
Microlife AG MICROLIFE BP3 BM1-3P	Microlife AG Microlife BP3BU1-5 R
Microlife AG MICROLIFE BP3 BTO AP	Microlife AG Microlife BP3BY1-1
Microlife AG MICROLIFE BP3 BTOA2	Microlife AG Microlife BP3BY1-5
Microlife AG MICROLIFE BP3 BM1-4D	Microlife AG Microlife BPW100
Microlife AG Microlife BP3BTOB	NISSEI WS500, WS520, WS720, WS940
Microlife AG Microlife BP3BTOH	Omron Healthcare Co Ltd R3 Intellisense, R6, R03 Plus
Microlife AG Microlife BPA100	Rossmax International Ltd - Predictor / BA701CA
Microlife AG Microlife BPA100 Plus	Spengler sas TP200, Spengler TP-201, TP-202, TP-203, TP-204, SMS-WN
Microlife AG Microlife BPA80	Thermofina SARL TENSIOPUS
Microlife AG MICROLIFE RM100	WELL LIFE HEALTHCARE LIMITED NOMADE i.680
Microlife Thuasne BP-3AA1-2	
Omron Healthcare Co Ltd M3 Intellisense	
Omron Healthcare Co Ltd M6 Intellisense	
Omron Healthcare M6 Confort	
Omron Healthcare Co Ltd M7 Intellisense	
Omron Healthcare Co., Ltd M10-IT	
Rossmax International Ltd - Predictor / MR801FCA	
Spengler sas Spengler TB-101, TB-102, TB-104, SM-101, SM-PRO, SM-COLOR	
WELL LIFE HEALTHCARE LIMITED LARA L300	

Certains appareils possèdent un automatisme qui consiste en la prise automatique de 3 mesures successives. Si une perturbation provoque une variation importante de la tension, une nouvelle mesure est automatiquement réalisée. Avec ce système appelé MAM (Mesure Artérielle Moyenne), la seule valeur de tension affichée par l'appareil correspond à la valeur moyenne des 3 mesures effectuées.

* Une mise à jour de cette liste est consultable sur www.les-spa.fr/dossiers-affsaps

Annexe 4 : Relevé d'auto-mesure

RELEVÉ D'AUTOMESURE



Réalisez le relevé d'automesure :

- après 5 minutes de position assise
- avec 3 mesures de suite mais avec un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure
- le matin au début du petit-déjeuner
- le soir avant le coucher

Inscrire tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre pour la pression systolique et diastolique.

Systolique = pression systolique = **pression maximum**
 Diastolique = pression diastolique = **pression minimum**

	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE	SYSTOLIQUE	DIASTOLIQUE
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

MOYENNE SYSTOLIQUE	MOYENNE DIASTOLIQUE

Nom : Prénom :

Période du relevé : du au

Traitement :

Annexe 5 : Test de Fagerström

Test de Fagerström

D'après Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT, Ear Nose Throat J., 1990;69:763-5

1. Quand fumez-vous votre première cigarette après votre réveil ?

dans les 5 premières minutes	<input type="checkbox"/> 3
entre 6 et 30 minutes	<input type="checkbox"/> 2
entre 31 et 60 minutes	<input type="checkbox"/> 1
après 60 minutes	<input type="checkbox"/> 0

2. Avez-vous du mal à ne pas fumer lorsque c'est interdit ? (église, bibliothèque, cinéma, etc.)

oui	<input type="checkbox"/> 1
non	<input type="checkbox"/> 0

3. Quelle est la cigarette que vous détesteriez le plus de perdre ?

la première le matin	<input type="checkbox"/> 1
une autre	<input type="checkbox"/> 0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	<input type="checkbox"/> 0
11 à 20	<input type="checkbox"/> 1
21 à 30	<input type="checkbox"/> 2
31 ou plus	<input type="checkbox"/> 3

5. Fumez-vous davantage les premières heures après le réveil que pendant le reste de la journée ?

oui	<input type="checkbox"/> 1
non	<input type="checkbox"/> 0

6. Fumez-vous si vous êtes malade et alité la majeure partie du jour ?

oui	<input type="checkbox"/> 1
non	<input type="checkbox"/> 0

Score de dépendance :/10

Interprétation du score :

- | | |
|----------|--|
| 0 à 2 : | dépendance faible ou nulle à la nicotine |
| 3 à 4 : | dépendance faible à la nicotine |
| 5 : | dépendance moyenne à la nicotine |
| 6 à 7 : | dépendance forte à la nicotine |
| 8 à 10 : | dépendance très forte à la nicotine |

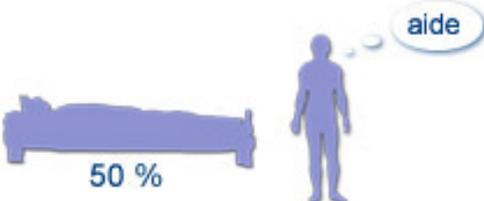
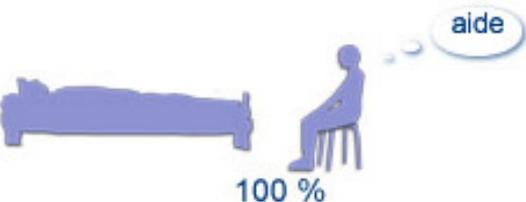
Annexe 6 : NCI-CTCAE v3.0 (2003)

CARDIAC GENERAL						
Adverse Event		Grade				
Short Name		1	2	3	4	5
NAVIGATION NOTE: Angina is graded as Cardiac Ischemia/Infarction in the CARDIAC GENERAL CATEGORY.						
Cardiac Ischemia/Infarction	Cardiac Ischemia/Infarction	Asymptomatic arterial narrowing without Ischemia	Asymptomatic and testing suggesting ischemia; stable angina	Symptomatic and testing consistent with ischemia; unstable angina; Intervention Indicated	Acute myocardial infarction	Death
Cardiac troponin I (cTnI)	cTnI	—	—	Levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer	Death
Cardiac troponin T (cTnT)	cTnT	0.03 – <0.05 ng/mL	0.05 – <0.1 ng/mL	0.1 – <0.2 ng/mL	0.2 ng/mL	Death
Cardiopulmonary arrest, cause unknown (non-fatal)	Cardiopulmonary arrest	—	—	—	Life-threatening	—
REMARK: Grade 4 (non-fatal) is the only appropriate grade. CTCAE provides three alternatives for reporting Death: <ol style="list-style-type: none"> 1. A CTCAE term associated with Grade 5. 2. A CTCAE 'Other (Specify, ___)' within any CATEGORY. 3. Death not associated with CTCAE term – Select in the DEATH CATEGORY. 						
NAVIGATION NOTE: Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic) is graded as Pain – Select in the PAIN CATEGORY.						
NAVIGATION NOTE: CNS Ischemia is graded as CNS cerebrovascular ischemia in the NEUROLOGY CATEGORY.						
Hypertension	Hypertension	Asymptomatic, transient (<24 hrs) increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 if previously WNL; intervention not indicated	Asymptomatic, transient (<24 hrs) or symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >150/100 if previously WNL; monotherapy may be indicated	Requiring more than one drug or more intensive therapy than previously	Life-threatening consequences (e.g., hypertensive crisis)	Death
		Pediatric: Asymptomatic, transient (<24 hrs) BP increase >ULN; intervention not indicated	Pediatric: Recurrent or persistent (<24 hrs) BP >ULN; monotherapy may be indicated	Pediatric: Same as adult	Pediatric: Same as adult	
REMARK: Use age and gender-appropriate normal values >95 th percentile ULN for pediatric patients.						

Annexe 7 : NCI-CTCAE v4.0 (2009)

Vascular disorders					
Grade					
Adverse Event	1	2	3	4	5
Hypertension	Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or diastolic BP 80 - 89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic BP 140 - 159 mm Hg or diastolic BP 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; more recurrent or persistent (>=24 hrs); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to >140/90 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated Pediatric: recurrent or persistent (>=24 hrs) BP >ULN; monotherapy indicated	Stage 2 hypertension (systolic BP >=160 mm Hg or diastolic BP >=100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated Pediatric: Same as adult	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated Pediatric: Same as adult	Death
Definition: A disorder characterized by a pathological increase in blood pressure; a repeatedly elevation in the blood pressure exceeding 140 over 90 mm Hg.					
Hypotension	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Medical intervention or hospitalization indicated	Life-threatening and urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a blood pressure that is below the normal expected for an individual in a given environment.					
Lymph leakage	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the loss of lymph fluid into the surrounding tissue or body cavity.					

Annexe 8 : Performans Status de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé)

Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.		0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.		1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.		2
Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.		3
Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.		4

BIBLIOGRAPHIE

1. Hertig A. angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. washington: carnegie inst washington; 1935.
2. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.* 1 févr 1971;133:275-288.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 18 nov 1971;285:1182-1186.
4. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 25 févr 1983;219:983-985.
5. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res.* nov 1986;46:5629-5632.
6. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15 juin 1989;161:851-858.
7. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin. Cancer Res.* 1 sept 2006;12:5018-5022.
8. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 29 avr 1993;362:841-844.
9. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 15 déc 2005;438:932-936.
10. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu. Rev. Med.* 2008;59:61-78.
11. Corvol P. Bases moléculaires de l'angiogénèse tumorale. *Annales de Pathologie.* nov 2010;30(5, Supplement 1):32-36.
12. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell.* 21 oct 1994;79:315-328.

13. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 24 janv 1997;88:277-285.
14. Mazon R, Bourhis J, Deutsch E. Angiogenèse et radiothérapie : tout ce qu'un oncologue radiothérapeute doit savoir. *Cancer/Radiothérapie*. janv 2008;12:50-60.
15. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 15 févr 2001;19:1207-1225.
16. Ruoslahti E. Specialization of tumour vasculature. *Nat. Rev. Cancer*. févr 2002;2:83-90.
17. Tobelem G. Angiogenèse physiologique et tumorale. *Journal de Chirurgie*. janv 2008;145(1, Supplement 1):4-7.
18. Favier J, Plouin P-F, Corvol P, Gasc J-M. Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas: distinctive traits in malignant tumors. *Am. J. Pathol.* oct 2002;161:1235-1246.
19. Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol.* nov 2010;7:653-664.
20. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 3 févr 2012;148:399-408.
21. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, Chen Y, Park EC, Lu N, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell*. 18 sept 1998;94:715-725.
22. Carmeliet P, De Smet F, Loges S, Mazzone M. Branching morphogenesis and antiangiogenesis candidates: tip cells lead the way. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2009;6:315-326.
23. Oh H, Takagi H, Suzuma K, Otani A, Matsumura M, Honda Y. Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoietin-2 in bovine microvascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 28 mai 1999;274:15732-15739.
24. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 4 juill 1997;277:55-60.
25. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 27 déc 1996;87:1161-1169.

26. Seegar TCM, Eller B, Tzvetkova-Robev D, Kolev MV, Henderson SC, Nikolov DB, et al. Tie1-Tie2 interactions mediate functional differences between angiopoietin ligands. *Mol. Cell.* 12 mars 2010;37:643-655.
27. Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc. Med.* janv 2008;18:6-14.
28. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 15 mai 2008;22:1276-1312.
29. Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice. *Cytokine Growth Factor Rev.* août 2004;15:215-228.
30. Characterization of the activation of latent TGF-beta by co-cultures of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self-regulating system. *J Cell Biol.* 1 août 1990;111:757-763.
31. Hirschi KK, Rohovsky SA, D'Amore PA. PDGF, TGF- β , and Heterotypic Cell-Cell Interactions Mediate Endothelial Cell-induced Recruitment of 10T1/2 Cells and Their Differentiation to a Smooth Muscle Fate. *J Cell Biol.* 4 mai 1998;141:805-814.
32. David L, Mallet C, Mazerbourg S, Feige J-J, Bailly S. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood.* 1 mars 2007;109:1953-1961.
33. David L, Mallet C, Keramidas M, Lamandé N, Gasc J-M, Dupuis-Girod S, et al. Bone morphogenetic protein-9 is a circulating vascular quiescence factor. *Circ Res.* avr 2008;102:914-922.
34. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation.* 11 oct 2011;124:1687-1691.
35. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de Médecine Interne.* mai 2009;30:416-424.
36. Keefe D, Bowen J, Gibson R, Tan T, Okera M, Stringer A. Noncardiac Vascular Toxicities of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Advanced Cancer: A Review. *The Oncologist.* 25 mars 2011;16:432-444.
37. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 15 oct 1997;57:4593-4599.

38. Muller YA, Chen Y, Christinger HW, Li B, Cunningham BC, Lowman HB, 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*. 15 sept 1998;6:1153-1167.
39. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nat. Med.* févr 2004;10:145-147.
40. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat. Med.* sept 2001;7:987-989.
41. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* févr 2005;15:102-111.
42. Vosseler S, Mirancea N, Bohlen P, Mueller MM, Fusenig NE. Angiogenesis inhibition by vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade reduces stromal matrix metalloproteinase expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants. *Cancer Res.* 15 févr 2005;65:1294-1305.
43. Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 1 févr 2005;65:671-680.
44. Lartigau E, Dewas S, Gras L. [The Oxygen effect: an old new target?]. *Cancer Radiother.* janv 2008;12:42-49.
45. Chapman JD, Dugle DL, Reuvers AP, Meeker BE, Borsa J. Letter: Studies on the radiosensitizing effect of oxygen in Chinese hamster cells. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* oct 1974;26:383-389.
46. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol.* déc 1953;26:638-648.
47. 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. *American Journal of Kidney Diseases.* févr 2007;49:186-193.
48. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin. Cancer Res.* 1 oct 2009;15:6250-6257.

49. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N. Engl. J. Med.* 3 janv 2008;358:95-97.
50. Bamias A, Manios E, Karadimou A, Michas F, Lainakis G, Constantinidis C, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur. J. Cancer.* juill 2011;47:1660-1668.
51. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* août 2010;66:813-821.
52. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* mai 2010;23:460-468.
53. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 3 juin 2004;350:2335-2342.
54. Méjean A, Lebret T. Gestion des toxicités des traitements cibles dans le traitement du cancer du rein métastatique. *Progrès en Urologie.* nov 2008;18, Supplement 7:S315-S319.
55. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H-P, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J. Natl. Cancer Inst.* 15 août 2007;99:1232-1239.
56. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann. Oncol.* juin 2011;22:1404-1412.
57. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 1 mai 2010;28:2280-2285.
58. Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E, et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann. Oncol.* août 2011;22:1834-1838.
59. Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med.* févr 2005;15:1-11.

60. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* janv 2010;8:102-113.
61. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* janv 2013;24:20-30.
62. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 19 nov 2008;300:2277-2285.
63. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J. Clin. Oncol.* 1 mai 2011;29:1757-1764.
64. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *JCO.* 6 janv 2005;23:3697-3705.
65. Hurwitz H. Integrating the Anti-VEGF-A Humanized Monoclonal Antibody Bevacizumab with Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* oct 2004;4, Supplement 2:S62-S68.
66. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1 févr 2005;23:792-799.
67. Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires.* juin 2008;25:767-772.
68. Halimi J-M, 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). *Néphrologie & Thérapeutique.* déc 2008;4:602-615.
69. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 13 mars 2008;358:1129-1136.
70. Frangié C, Lefaucheur 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.* févr 2007;8:177-178.

71. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol. Dial. Transplant.* mai 2007;22:1481-1482.
72. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* mars 2003;111:707-716.
73. 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.* 11 avr 2003;278:12605-12608.
74. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* févr 2006;290:H560-576.
75. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol.* mai 2009;20:807-815.
76. Ravoire M, Barlési F. Prise en charge des effets indésirables des anti-angiogéniques et des TKI. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* sept 2010;2:269-274.
77. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, León-Mateos L, Fírvida-Pérez JL, Vázquez-Estévez S, Lázaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. *Anticancer Drugs.* janv 2011;22:1-8.
78. Buxeraud J, Skrzypek A. Sutent® - sunitinib. *Actualités Pharmaceutiques.* févr 2008;47:53-55.
79. 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. *JCO.* 1 janv 2006;24:25-35.
80. Grávalos C, Grande E, Gasent JM. The potential role of sunitinib in gastrointestinal cancers other than GIST. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* oct 2010;76:36-43.
81. El Mesbahi O, Tournigand C, Benbrahim Z. Toxicité cardiovasculaire des thérapies antiangiogéniques. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2011;32:369-372.

82. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 15 déc 2007;370:2011-2019.
83. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. août 2009;10:757-763.
84. Bhojani N, Jeldres C, Patard J-J, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. mai 2008;53:917-930.
85. Irani J. [Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma]. *Prog. Urol*. sept 2007;17:996.
86. Adams VR, Leggas M. Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ther*. juill 2007;29:1338-1353.
87. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a Biomarker of Efficacy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 28 avr 2011;103:763-773.
88. Szmit S, Langiewicz P, Złnierek J, Nurzyński P, Zaborowska M, Filipiak KJ, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press. Res*. 2012;35:18-25.
89. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J. Clin. Oncol*. 1 août 2007;25:3362-3371.
90. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. juin 2008;112:2500-2508.
91. Frédéric T. Aspects pratiques de la prescription du sunitinib. *Progrès en Urologie - FMC*. mars 2010;20:F6-F12.
92. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J. Clin. Invest*. août 2005;115:2108-2118.
93. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from

- compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension*. mai 2006;47:887-893.
94. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann. Oncol.* oct 2007;18:1745-1747.
 95. Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis Inhibitor Therapies: Focus on Kidney Toxicity and Hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*. août 2007;50:203-218.
 96. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48:9-17.
 97. Miura S-I, Fujino M, Matsuo Y, Tanigawa H, Saku K. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. *Hypertens. Res.* févr 2005;28:147-153.
 98. Escalante CP, Zalpour A. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Hypertension: Basics for Primary Care Providers. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:1-8.
 99. 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.* févr 2008;9:117-123.
 100. El Mesbahi O, Tournigand C, Benbrahim Z. Toxicité cardiovasculaire des thérapies antiangiogéniques. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2011;32:369-372.
 101. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 11 janv 2007;356:125-134.
 102. Brunocilla PR, Brunello F, Carucci P, Gaia S, Rolle E, Cantamessa A, et al. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: prospective study on adverse events, quality of life, and related feasibility under daily conditions. *Med. Oncol.* mars 2013;30:345.
 103. Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, Mancin M, Pusceddu S, Catena L, et al. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. *Oncology*. 2007;73:204-209.
 104. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* janv 2008;99:159-165.

105. 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.* 1 juin 2006;24:2505-2512.
106. Riechelmann RP, Chin S, Wang L, Tannock IF, Berthold DR, Moore MJ, et al. Sorafenib for metastatic renal cancer: the Princess Margaret experience. *Am. J. Clin. Oncol.* avr 2008;31:182-187.
107. Szmit S, Zaborowska M, Waśko-Grabowska A, Zołnierek J, Nurzyński P, Filipiak KJ, et al. Cardiovascular Comorbidities for Prediction of Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sorafenib. *Kidney Blood Press. Res.* 6 juin 2012;35:468-476.
108. Castetbon K, Lafay L, Volatier J-L, Escalon H, Delamaire C, Chauliac M, et al. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) : bilan des études et résultats observés. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* mai 2011;46:S11-S25.
109. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets J-B, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J. Hypertens.* janv 2011;29:43-50.
110. Mourad J-J, Pannier B, Hanon O, Postel-Vinay N, Herpin D, Vaisse B, et al. Prévalence de l'HTA et des cofacteurs du risque vasculaire en France : étude FLAHS 2009. *Journal des Maladies Vasculaires.* mars 2010;35:103.
111. Tourdjman M, Jacobi D, Petit P, Vol S, Tichet J, Halimi J-M. [Ten-year incidence of high blood pressure in the general population: influence of clinical parameters, and implication for screening strategies]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* août 2007;100:615-619.
112. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 17 nov 2001;358:1682-1686.
113. Thomas F, Bean K, London G, Danchin N, Pannier B. Incidence de l'hypertension artérielle dans la population française de plus de 60 ans. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* juin 2012;61:140-144.
114. Amar J, Benetos A, Blacher J, Bobrie G, Chamontin B, Girerd X, et al. Mesures de la pression artérielle: Recommandations de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). *Médecine des Maladies Métaboliques.* sept 2012;6:347-349.

115. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. déc 2003;42:1206-1252.
116. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J. Hypertens. oct 2003;21:1779-1786.
117. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. Rev Esp Cardiol. sept 2007;60:968.e1-94.
118. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart J. juin 2003;24:987-1003.
119. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jørgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. Int J Epidemiol. août 2002;31:817-822.
120. Hense H-W, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur. Heart J. mai 2003;24:937-945.
121. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. J Clin Epidemiol. déc 1994;47:1353-1364.
122. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertens. nov 2009;27:2121-2158.
123. NCC for CC. Pharmacological interventions. 2006. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45889/#ch1.s21>
124. Recommandation sur «La prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte» (déc 2012) Disponible sur: <http://www.sfhta.eu/recommandations/les-recommandations-de-la-sfhta/ecommandation-sur-la-prise-en-charge-de-lhypertension-arterielle-de-ladulte/>
125. Prior BM, Lloyd PG, Ren J, Li Z, Yang HT, Laughlin MH, et al. Arteriogenesis: role of nitric oxide. Endothelium. 2003;10:207-216.

126. Dimmeler S, Haendeler J, Zeiher AM. Regulation of endothelial cell apoptosis in atherothrombosis. *Curr. Opin. Lipidol.* oct 2002;13:531-536.
127. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res.* oct 2007;27:3465-3470.
128. Lévy BI. Blood pressure as a potential biomarker of the efficacy angiogenesis inhibitor. *Ann. Oncol.* févr 2009;20:200-203.
129. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J. Clin. Oncol.* 20 mars 2006;24:1363-1369.
130. Kappers MHW, De Beer VJ, Zhou Z, Danser AHJ, Sleijfer S, Duncker DJ, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension.* janv 2012;59:151-157.
131. Kappers MHW, Smedts FMM, Horn T, Van Esch JHM, Sleijfer S, Leijten F, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension.* août 2011;58:295-302.
132. Bono P, Elfving H, Utriainen T, Osterlund P, Saarto T, Alanko T, et al. Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* févr 2009;20:393-394.
133. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J. Clin. Oncol.* 20 févr 2010;28:949-954.
134. Scartozzi M, Galizia E, Chiellini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann. Oncol.* févr 2009;20:227-230.
135. Tahover E, Uziely B, Salah A, Temper M, Peretz T, Hubert A. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients. *Med. Oncol.* mars 2013;30:327.
136. Lombardi G, Zustovich F, Farina P, Fiduccia P, Della Puppa A, Polo V, et al. Hypertension as a biomarker in patients with recurrent glioblastoma treated with antiangiogenic drugs: a single-center experience and a critical review of the literature. *Anticancer Drugs.* janv 2013;24:90-97.

137. Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann. Oncol.* juin 2007;18:1117.
138. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Annals of Oncology.* 2 août 2012;23:3180-3187.
139. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *Am. J. Clin. Oncol.* 27 avr 2012;
140. Mir O, Coriat R, Ropert S, Cabanes L, Blanchet B, Camps S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs.* avr 2012;30:702-707.
141. Eskens FALM, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur. J. Cancer.* déc 2006;42:3127-3139.
142. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 7 août 2001;104:735-740.
143. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother.* déc 2006;40:2278-2279.
144. Molteni A, Heffelfinger S, Moulder JE, Uhal B, Castellani WJ. Potential deployment of angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type 1 and type 2 receptor blockers in cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* sept 2006;6:451-460.
145. 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.* 16 mars 1999;130:461-470.
146. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
147. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann. Intern. Med.* 7 nov 2006;145:660-664.
148. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 3 janv 2007;99:81-83.

149. Wolter P, Dumez H, Schöffski P. Sunitinib and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 12 avr 2007;356:1580; author reply 1580-1581.
150. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann. Oncol.* févr 2008;19:265-268.
151. Langenberg MHG, Van Herpen CML, De Bono J, Schellens JHM, Unger C, Hoekman K, 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.* 20 déc 2009;27:6152-6159.
152. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 5 déc 2006;114:2474-2481.
153. Banfor PN, Franklin PA, Segreti JA, Widomski DL, Davidsen SK, Albert DH, et al. ETA receptor blockade with atrasentan prevents hypertension with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor ABT-869 in telemetry-instrumented rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* févr 2009;53:173-178.
154. Nagasawa T, Hye Khan MA, Imig JD. Captopril attenuates hypertension and renal injury induced by the vascular endothelial growth factor inhibitor sorafenib. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* mai 2012;39:454-461.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	14
PRINCIPALES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE:	18
GENERALITES.....	18
1. ANGIOGENESE	19
1.1 Historique	19
1.1.1 Un précurseur	19
1.1.2 Les Contemporains	20
1.2 Définition et généralités	23
1.2.1 Angiogénèse physiologique	23
1.2.2 Angiogénèse pathologique	24
1.3 Angiogénèse tumorale : bases moléculaires	26
1.3.1 Phase d'activation	26
1.3.1.1 Hypoxie : facteur de régulation du switch angiogénique	26
1.3.1.2 Voie du VEGF	29
1.3.1.3 Angiopoïétines (Ang) et récepteurs Tie	31
1.3.2 Phase de maturation	32
1.3.2.1 PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	32
1.3.2.2 TGF β (Transforming Growth Factor) et BMP-9 (Bone Morphogenetic protein)	33
1.4 Implication thérapeutique	34
2. MOLECULES ANTI-ANGIOGENIQUES	35
2.1 Bévacicumab	36
2.1.1 Généralités et mode d'action	36
2.1.2 Indication	38
2.1.3 Effets secondaires	39
2.1.3.1 Cardio-vasculaires	39
2.1.3.2 Rénales	41
2.1.3.3 Digestives	44
2.1.3.4 Hématologiques	44
2.1.3.5 Autres	44
2.2 Sunitinib	44
2.2.1 Généralités et mode d'action	44
2.2.2 Indication	46
2.2.3 Effets secondaires	46
2.2.3.1 Cardio-vasculaires	47
2.2.3.2 Gastro-intestinaux	49
2.2.3.3 Cutanés	49
2.2.3.4 Hématologiques	51
2.2.3.5 Généraux, endocriniens	51
2.2.3.6 Néphrologiques	51
2.2.4 Interactions médicamenteuses	51
2.3 Sorafénib	52
2.3.1 Généralités et mode d'action	52
2.3.2 Indication	53
2.3.3 Effets secondaires	53
2.3.4 Interactions médicamenteuses	53

3. HYPERTENSION ARTERIELLE	54
3.1 Epidémiologie.....	54
3.2 Définition.....	55
3.2.1 Définition et Normes	55
3.2.2 Niveau tensionnel.....	56
3.2.3 Risque cardio-vasculaire (RCV).....	58
3.3 Comment mesurer la pression artérielle	60
3.3.1 Mesure au cabinet médical	60
3.3.2 Auto-mesure à domicile	61
3.3.3 MAPA.....	63
3.4 Prise en charge de l'hypertension artérielle	64
3.4.1 Règles hygiéno-diététiques	64
3.4.2 Différentes classes thérapeutiques et arbre décisionnel	65
3.4.3 Objectif tensionnel	69
3.5 Hypertension, cancer et molécules anti-angiogéniques.....	70
3.5.1 Classification des HTA en cancérologie	70
3.5.2 Physiopathologie de l'HTA induite par les molécules anti-angiogéniques	72
3.5.3 HTA : facteur pronostic ?.....	74
3.5.4 Prise en charge	77
3.5.5 Comment surveiller ?.....	79
3.5.5.1 Tension artérielle.....	79
3.5.5.2 Rénale.....	80
3.5.5.3 Autres	81
DEUXIEME PARTIE :	83
ETUDE CLINIQUE	83
1. INTRODUCTION	84
2. MATERIELS ET METHODES	85
2.1 Caractéristique de l'étude	85
2.2 Population étudiée	85
2.2.1 Critères d'inclusion	85
2.2.2 Critères d'exclusion	86
2.3 Recueil des données	87
2.4 Analyse statistique	89
3. RESULTATS.....	90
3.1 Données générales de l'échantillon.....	90
3.2 Antécédents.....	90
3.3 Caractéristiques tumorales	92
3.4 Caractéristiques générales des patients.....	93
3.5 Traitements anti-angiogéniques	96
3.5.1 Données générales	96
3.5.2 Iatrogénie	97
3.5.3 Suivi	100
3.5.3.1 HTA.....	100
3.5.3.2 Rénal	103
3.6 Prise en charge de l'HTA.....	106
3.7 Facteurs pronostiques d'HTA.....	108
3.8 HTA facteur pronostique ?.....	110
4. DISCUSSION	111
CONCLUSION	119
ANNEXES.....	120
BIBLIOGRAPHIE	129
TABLES DES MATIERES	143

TABLES DES ILLUSTRATIONS	146
TABLES DES TABLEAUX	148
SERMENT D'HIPPOCRATE	150

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Judah Folkman	19
Figure 2 : Famille des VEGF et ses récepteurs	22
Figure 3 : Switch angiogénique (Revue VEGF Actu n°2, juin 2006)	25
Figure 4 : Evolution du Ph et de la PO ₂ tissulaire en fonction	27
Figure 5 : Relation entre oxygène et HIF	28
Figure 6 : Principales familles de gènes activés par HIF1 α	29
Figure 7 : Voie du VEGF (VEGF ACTU n°21, décembre 2010)	30
Figure 8 : Signalisation de la famille des TGF β	33
Figure 9 : Acteurs anti-angiogéniques de la voie du VEGF(34)	35
Figure 10 : Bévacicumab et VEGF(36).....	36
Figure 11 : Biopsie rénale sous anti-VEGF compliquée d'une MAT(68).....	42
Figure 12 : Synthèse des mécanismes de la protéinurie	43
Figure 13 : Cibles du sunitinib(80).....	45
Figure 14 : Formule biochimique du sunitinib(14).....	45
Figure 15 : Hypertrophie cardiaque physiologique ou insuffisance cardiaque sous anti-VEGF (VEGF ACTU n°19, juin 2010)	48
Figure 16 : Syndrome main pied(91)	49
Figure 17 : Syndrome main pied(91)	50
Figure 18 : Coloration jaune des téguments(91)	50
Figure 19 : Formule biochimique du sorafénib(14).....	52
Figure 20 : Exemple de brassard huméral validé par l'ANSM (Microlife AG Microlife BPA100 PLUS)	62
Figure 21 : Exemple de brassard radial validé par l'ANSM (BEURER GmbH & Co KG BC 16)	62
Figure 22: Algorithme de prise en charge d'une HTA nouvellement diagnostiquée chez les anglo-saxons(123)	67
Figure 23 : Association thérapeutique dans le cadre d'une HTA (HAS 2005).....	68
Figure 24 : Trithérapie recommandée à posologie optimale par la SFHTA 2012(124)	68
Figure 25 : Diagnostic et protocole de soin du sujet hypertendu(124)	69
Figure 26 : Voie du NO et HTA(127)	73

Figure 27 : Comparaison des médianes de survie sans progression des patients atteints de cancer colorectal traités par bévacizumab qui développent une HTA grades 2 et 3 et ceux sans HTA (p=0.04)(134).	75
Figure 28 : Comparaison des survies globales estimées par Kaplan-Meier chez les patients atteints de cancer du rein traités par sunitinib qui développent une HTA et ceux sans HTA(87).	76
Figure 29 : Evaluation de la pression artérielle avant traitement anti-angiogénique	77
Figure 30 : Surveillance et prise en charge de l'HTA	80
Figure 31 : Surveillance et prise en charge des effets secondaires rénaux	81
Figure 32 : Evaluation de la fonction rénale par la formule MDRD avant traitement anti-angiogénique de l'échantillon (n=100 patients)	91
Figure 33 : Stades de tension artérielle avant traitement pour 56 patients	92
Figure 34 : Nombre de traitements antihypertenseurs par patients (n=47).....	94
Figure 35 : Nombre de molécules par famille de traitements anti-hypertenseurs présentes avant traitement dans l'échantillon (n=47)	95
Figure 36 : Nombre de patients traités par hypolipémiants (n=22)	96
Figure 37 : Nombre de patients atteints d'effets secondaires cardio-vasculaires (n=100).....	98
Figure 38 : Répartition des autres effets secondaires cardio-vasculaires par molécules étudiées (n=127)	99
Figure 39 : Evolution des grades de tension artérielle avant et sous traitement anti-angiogénique de la population étudiée (n=100)	101
Figure 40 : Pourcentage de protocole anti-angiogéniques qui génère une HTA ou pas (n=127).....	102
Figure 41 : Grades d'hypertension artérielle en pourcentage sous sorafénib, sunitinib et bévacizumab (n=59).....	103
Figure 42 : Evolution de la fonction rénale avant et sous traitement anti-angiogénique (n=100)	104
Figure 43 : Evolution du nombre de traitements antihypertenseurs chez les patients hypertendus pris en charge (n=25)	106
Figure 44 : Nombre de molécules hypertensives par famille employées chez les patients hypertendus pris en charge (n=25)	108
Figure 45 : Répartition des localisations primitives en fonction de l'apparition d'une HTA sous traitement (n=95).....	109

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences entre angiogénèse physiologique et tumorale(17)	26
Tableau 2 : Principales contre-indications à la poursuite des traitements anti-angiogéniques.....	38
Tableau 3 : Effets secondaires du sunitinib(91)	47
Tableau 4 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'hypertension dans 2 études françaises.....	55
Tableau 5 : Valeurs normales de pression artérielle selon le mode de mesure (HAS 2010-SFHTA2012).....	56
Tableau 6 : Graduation des niveaux tensionnels selon la HAS	57
Tableau 7 : Changement de classification de la pression artérielle entre JNC 6(1997) et JNC 7(2003)(115)	57
Tableau 8 : Définition et classification de la tension artérielle (en mmHg) (ESH 2007) (117).....	58
Tableau 9 : Stratification du RCV.....	59
Tableau 10 : Pathologies à haut RCV	60
Tableau 11 : Choix du traitement antihypertenseur de première intention en cas de situations particulières (HAS 2005).....	66
Tableau 12 : Différentes classifications de tension artérielle.....	71
Tableau 13 : Bilan pré-thérapeutique et suivi des molécules anti-VEGF	82
Tableau 14 : Antécédents médicaux de l'échantillon (n=100).....	90
Tableau 15 : Stades de la fonction rénale selon la formule MDRD	91
Tableau 16 : Localisation, type histologique des tumeurs primitives et nombre de patients concernés (n=100).....	93
Tableau 17 : PS et IMC de l'échantillon avant traitement.....	94
Tableau 18 : Durée (mois) moyenne, médiane, minimale et maximale, d'emploi des agents anti-angiogéniques (n=127)	97
Tableau 19 : Causes des arrêts de l'ensemble des protocoles anti-angiogéniques (n=127).....	100
Tableau 20 : Evolution de la tension artérielle sous anti-angiogénique, dans la population étudiée (n=100).....	101
Tableau 21 : Grades des BU réalisées sous anti-angiogéniques	105

Tableau 22 : Nombre de traitements antihypertenseurs rajoutés par rapport au traitement initial chez les patients hypertendus pris en charge (n=25).....	107
Tableau 23 : Relation entre HTA avant et sous traitement (n=100)	108
Tableau 24 : Relation entre HTA sous traitement et néphrectomie (n=29)	110

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS

Les traitements anti-angiogéniques s'accompagnent d'une iatrogénie cardiovasculaire importante, dominée par l'hypertension artérielle dont la définition diffère selon la classification employée et du mode de mesure. Notre étude rétrospective a analysé l'incidence de ces toxicités cardiovasculaires sous agents anti-angiogéniques (bévacizumab, sorafénib, sunitinib), chez cent patients pris en charge et suivis dans le service d'oncologie au CHRU de Limoges en 2009. Selon la classification de l'ESH 2007, près d'un patient sur deux développe une hypertension qui est bien souvent à l'origine des autres comorbidités cardio-vasculaires à l'exception des événements thromboemboliques veineux. La prise en charge de l'hypertension artérielle suit largement les recommandations d'usage, mais révèle une sur-prescription des ARA II au dépend des IEC. Une définition claire de l'hypertension et du mode de mesure permettrait une uniformisation du suivi et de la prise en charge entre les acteurs de santé.

Mots clés: cancer, angiogénèse, hypertension artérielle, anti-VEGF, anti-tyrosine kinase multi-cible.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS

Anti-angiogenic treatments: cardiovascular toxicities monitoring and high blood pressure management.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Anti-angiogenic therapies are associated with significant cardiovascular side effects dominated by high blood pressure. The definition of high blood pressure varies according to the classification used and the type of measurement. Our retrospective study analyzed the impact of these cardiovascular toxicities with anti-angiogenic agents (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) for one hundred patients treated and followed up by the oncology department at the University Hospital of Limoges in 2009. According to the classification of the ESH 2007, one in two patients developed high blood pressure, which is often the cause of other cardiovascular comorbidities except for venous thromboembolic events. The high blood pressure management follows the recommendations, but reveals an over-prescription of ARBs compared to ACE inhibitors. A clear definition of high blood pressure and measurement type would allow a standardization of monitoring and support between health actors.

Key words: cancer, angiogenesis, high blood pressure, anti-VEGF therapies, multi-kinase inhibitors.