

Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge

H. Senellart, J. Bennouna

Résumé

Le bevacizumab est l'un des représentants de la classe pharmaceutique des antiangiogéniques dont l'utilisation est désormais validée dans le traitement de plusieurs cancers et notamment le cancer bronchique non à petites cellules. L'identification d'un profil de patient éligible pour un traitement comportant du bevacizumab et la gestion des effets secondaires auxquels ce traitement expose, sont indispensables dans l'établissement d'un nouveau standard thérapeutique. L'hypertension artérielle et la protéinurie sont des effets secondaires fréquents du bevacizumab. Cet article propose une revue des données publiées ainsi qu'une conduite à tenir pratique avec arbre décisionnel face à une hypertension artérielle ou une protéinurie chez un patient candidat à un traitement par bevacizumab ou en cours de traitement.

Mots-clés : Bevacizumab • Cancer bronchique non à petites cellules • Effets secondaires • Hypertension artérielle • Protéinurie.

Centre René Gauducheau, St Herblain, France.

Correspondance : H. Senellart
Centre René Gauducheau,
boulevard Jacques Monod, 44805 Nantes, St Herblain cedex.
h-senellart@nantes.fnclcc.fr

*Réception version princeps à la Revue : 09.04.2008.
Acceptation définitive : 10.04.2008.*

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 767-72

Bevacizumab and arterial hypertension or proteinuria: management

H. Senellart, J. Bennouna

Summary

Bevacizumab is a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor that is currently validated for treatment and has shown survival benefit in various cancers, particularly non-small cell lung cancer. However, a very specific toxicity profile has been observed with bevacizumab. This article presents data from the literature concerning hypertension and proteinuria, and provides recommendations for the management of these toxicities.

Key-words: Bevacizumab • Non small cell lung cancer • Toxicities • Arterial hypertension • Proteinuria.

Introduction

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant. Il est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique active contre l'angiogenèse tumorale. La cible du bevacizumab est le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Cette molécule est impliquée dans la formation de néovaisseaux et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Grâce à sa fixation sélective au VEGF, le bevacizumab exerce une activité de blocage sur la néoangiogenèse et par conséquent une inhibition de la croissance tumorale.

L'utilisation du bevacizumab en association avec la chimiothérapie est désormais validée dans plusieurs organes. L'utilisation du bevacizumab est soutenue par une AMM dans le cancer colorectal (CCR), le cancer du sein, le cancer du rein et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). L'AMM dans le CBNPC a été obtenue en septembre 2007 sur les données de deux études de phase III randomisées montrant une augmentation de la médiane de survie globale pour l'une [1] et une augmentation de la médiane de survie sans progression (objectif principal) pour l'autre [2].

L'identification d'un profil de patient éligible pour un traitement comportant du bevacizumab et la gestion des effets secondaires auxquels ce traitement expose, sont indispensables dans l'établissement d'un nouveau standard thérapeutique.

Les critères d'éligibilité pour le Bevacizumab et la conduite à tenir pour chacun des effets secondaires tendent aujourd'hui à devenir consensuels ; nous abordons ici spécifiquement la problématique de l'hypertension artérielle (HTA) et de la protéinurie.

Bevacizumab et HTA

Incidence

L'HTA est l'effet secondaire le plus fréquemment observé avec le Bevacizumab. Elle est classiquement évaluée en cancérologie selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0 (*tableau I*). Son mécanisme est encore mal connu : diminution de la production de NO responsable d'une vasoconstriction, raréfaction de la microcirculation, augmentation de la résistance vasculaire périphérique. Il s'agit d'un effet de classe rapporté avec d'autres antiangiogéniques comme le sunitinib et le sorafénib.

La méta-analyse publiée par Zhu et coll. [3] avec 1 850 patients traités par Bevacizumab confirme l'augmentation significative du risque d'HTA. L'augmentation du risque relatif d'HTA était de 3.0 avec de faibles doses de Bevacizumab ($\leq 7,5$ mg/kg) et de 7,5 avec de fortes doses (10 à 15 mg/kg) (*tableau II*). La sévérité de l'HTA induite

Tableau I.

Grades HTA selon classification NCI-CTC version 3.0.

Effet Secondaires	Hypertension artérielle	
Grades	1	Asymptomatique transitoire (< 24h) Élévation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 si antérieurement normale ; pas de traitement indiqué
	2	Récurrente ou persistante (>24h) ou symptomatique Élévation > 20 mmHg (diastolique) ou > 150/100 si antérieurement normale ; une monothérapie peut être indiquée
	3	Nécessite plus d'un anti-hypertenseur ou un traitement plus intensif qu'auparavant
	4	Menace la vie ; conséquences (ex : crise hypertensive)

Tableau II.

Incidence HTA.

	Contrôle	Bevacizumab faible dose (3,5 à 7,5 mg/kg)	Bevacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg)
Incidence de l'HTA [3]	0 à 8,3 %	2,7 à 32 %	17,6 à 36 %
Risque Relatif		RR = 3,0 95 % CI, 2,2-4,2 p < 0,001	RR = 7,5 95 % CI, 4,2-13,4 p < 0,001

est variable. L'incidence de l'HTA grade 3 dans la méta-analyse est de 8,7 % pour les faibles doses de Bevacizumab et de 16 % pour les fortes doses. Les taux sont comparables à ceux rapportés dans l'étude ECOG [1] (7 % d'HTA grade 3-4 avec Bevacizumab 15 mg/kg) et dans l'étude AVAiL [2] (6 % d'HTA grade 3-4 avec Bevacizumab 7,5 mg/kg et 9 % avec Bevacizumab 15 mg/kg) (tableau III).

Tableau III.

HTA grades 3-4.

	HTA grade 3-4	
Étude ECOG [1]	CT	0,7 %
	CT + bevacizumab	7 %
Étude AVAiL [2]	CT + placebo	2 %
	CT + bevacizumab 7,5	6 %
	CT + bevacizumab 15	9 %
Méta-analyse [3]	Contrôle	1,7 %
	Bevacizumab faible dose	8,7 %
	Bevacizumab forte dose	16 %

Tableau IV.HTA *de novo*/HTA majorée selon données étude AVAiL.

[2, 4]	Contrôle	Bevacizumab 7,5 mg/kg	Bevacizumab 15 mg/kg
HTA <i>de novo</i>	15,4 %	25,0 %	31,8 %
HTA majorée	7,6 %	22,2 %	30,7 %
[5] BRITE	CT + bevacizumab		
HTA <i>de novo</i>	18,4 %		
HTA majorée	18,7 %		

L'HTA grade 4 (crise hypertensive) est exceptionnelle : 0,3 % dans l'étude AVAiL et 0,2 % dans l'étude ECOG.

Le statut tensionnel du patient avant la mise en traitement (patient normotendu/patient hypertendu équilibré) ne modifie pas l'incidence de l'HTA induite par le Bevacizumab. Dans l'étude AVAiL et dans l'étude observationnelle BRITE (patients porteurs d'un CCR), l'incidence de l'HTA induite par le Bevacizumab était identique pour les patients normotendus et pour les patients traités au préalable pour HTA [4, 5] (tableau IV).

Éligibilité

Dans les différentes études cliniques menées avec le Bevacizumab dans le CBNPC, l'hypertension artérielle non contrôlée à la mise en traitement est retenue comme un critère d'exclusion.

Les mesures suivantes s'imposent avant toute administration d'un traitement comportant du Bevacizumab :

- mesure initiale de la PA au repos, couché, à 2 reprises
- traitement efficace de toute HTA préexistante avant instauration d'un traitement comportant du bevacizumab
- surveillance tensionnelle avant chaque administration (PA couché au repos). En cas de chiffres tensionnels élevés (PAS > 150 mmHG, PAD > 100 mmHG ou élévation > 20 mmHG), prescrire un relevé tensionnel quotidien au domicile pendant 72 heures minimum (limiter l'effet « blouse blanche ») pour confirmer le caractère permanent de l'HTA.

Traitement (fig. 1)

Dans les études cliniques, l'HTA sous bevacizumab a été facilement contrôlée dans la majorité des cas par une monothérapie, le plus souvent avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (27,6 % des traitements anti-hypertenseurs prescrits dans l'étude AVAiL) ou un inhibiteur des canaux calciques (32,7 %). Les situations d'arrêt définitif

du bevacizumab pour HTA non contrôlée en cours de traitement ont été exceptionnelles (5 cas d'arrêt du bevacizumab pour HTA sur 1 850 patients traités [3]).

L'instauration d'un traitement antihypertenseur est impératif pour une HTA grade 3, mais il est conseillé de le débiter dès l'apparition d'un grade 2. Dans l'attente de données supplémentaires sur les interactions médicamenteuses entre le bevacizumab et les antihypertenseurs, il n'y a pas de consensus sur la classe d'antihypertenseur à utiliser en 1^{re} intention. Les molécules qui paraissent les plus adaptées sont les inhibiteurs calciques (effet vasodilatateur recherché) et les IEC. Les diurétiques sont déconseillés du fait du risque de néphropathie au cisplatine. Les bêta bloquants sont une alternative en cas de contre-indication aux IEC et anti-calciques.

Proposition de schéma thérapeutique : pour une HTA *de novo*, débiter par un inhibiteur calcique à faible dose tel que la lercanidipine (LERCAN) 10 mg/j. En cas de contre-indication aux anticalciques, débiter un IEC à faible dose (Lisinopril 5 mg/jour) ou un bêtabloquant tel que le nebivolol (NEBILOX) 5 mg/jour ; la posologie de l'IEC ou du bêtabloquant pourra secondairement être doublée.

Le bevacizumab sera transitoirement suspendu en cas d'HTA grade 3 et reconduit après normalisation des chiffres tensionnels. Le bevacizumab doit en revanche être définitivement interrompu en cas d'HTA non contrôlée par un traitement anti-hypertenseur bien conduit ou en cas de crise hypertensive, situation exceptionnelle.

Protéinurie et bevacizumab

Incidence

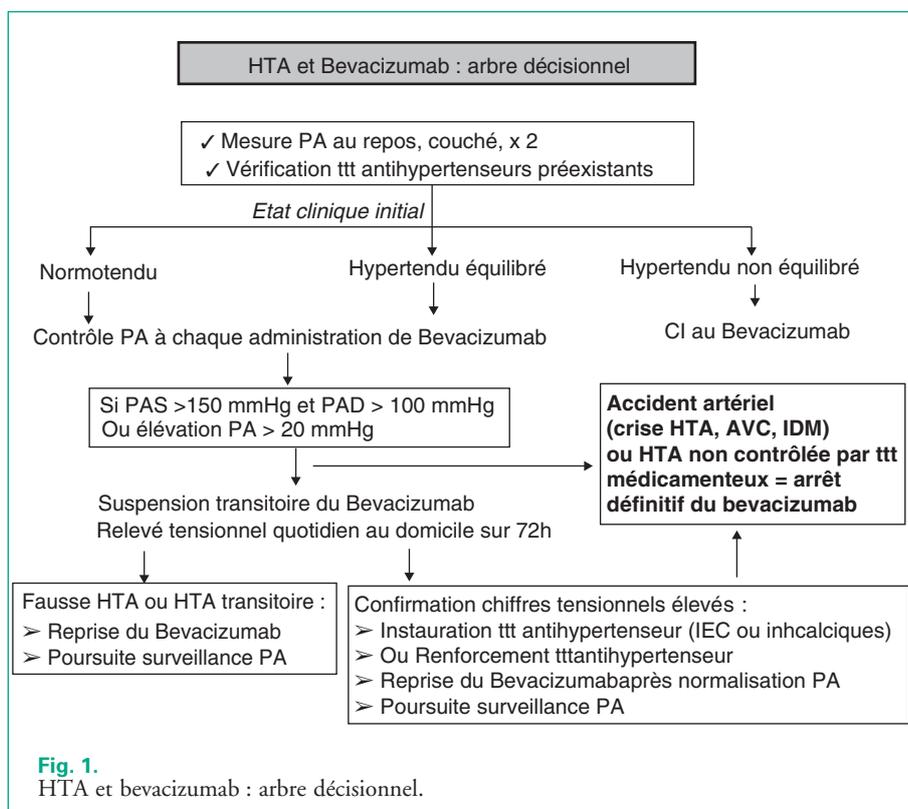
La survenue d'une protéinurie est également fréquente chez les patients traités par bevacizumab ; il n'est pas encore clairement établi s'il s'agit d'une résultante de l'HTA induite (hyperpression glomérulaire) ou s'il s'agit d'un effet secondaire indépendant. La protéinurie est évaluée dans les études cliniques selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0 (tableau V).

Le risque de protéinurie est significativement augmenté pour les patients traités par bevacizumab. Le risque relatif est de 1,4 pour les patients traités avec bevacizumab faible dose (3,5 à

Tableau V.

Grades protéinurie selon classification NCI version 3.0.

	Effets secondaires	Protéinurie
Grades	1	1+ ou 0,15-1,0 g/24 h
	2	2 ou 3+ ou > 1-3,5 g/24 h
	3	4+ ou > 3,5 g/24 h
	4	Syndrome néphrotique



7,5 mg/kg) et de 2,2 pour les patients traités par bevacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg) [3] (tableau VI).

Si la survenue d'une protéinurie est fréquente, en revanche le retentissement rénal est rare. Les données de la méta-analyse [3] donnent 1 % de cas de protéinurie grade 3 pour les patients traités par bevacizumab faible dose et 1,8 % pour les patients traités par bevacizumab forte dose (tableau VII).

Traitement et surveillance (fig. 2)

Il est recommandé de surveiller la survenue d'une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire avant la mise en traitement puis à chaque administration du bevacizumab. En cas de positivité de la bandelette supérieure à 2+, une électrophorèse des protéines urinaires sur 24 heures est prescrite.

Tableau VI.

Incidence protéinurie.

	Contrôle	Bevacizumab faible dose (3,5 à 7,5 mg/kg)	Bevacizumab forte dose (10 à 15 mg/kg)
Incidence protéinurie [3]	2 à 38 %	21 à 41 %	22,3 à 62,7 %
Risque Relatif		RR = 1,4 95 % CI, 1,1-1,7 p = 0,003	RR = 2,2 95 % CI, 1,6-2,9 p < 0,001

Tableau VII.

Protéinurie grade 3-4.

	Protéinurie grade 3-4	
Méta-analyse [3]	Contrôle	0,1%
	Bevacizumab faible dose	1%
	Bevacizumab forte dose	1,8%

La valeur limite retenue dans les études est de 2 g/24 heures sur l'EPP urinaire. Si le résultat de l'EPP est supérieur ou égal à 2 g/24 heures, le bevacizumab doit être suspendu jusqu'à l'obtention d'un résultat < 2 g/24 heures qui

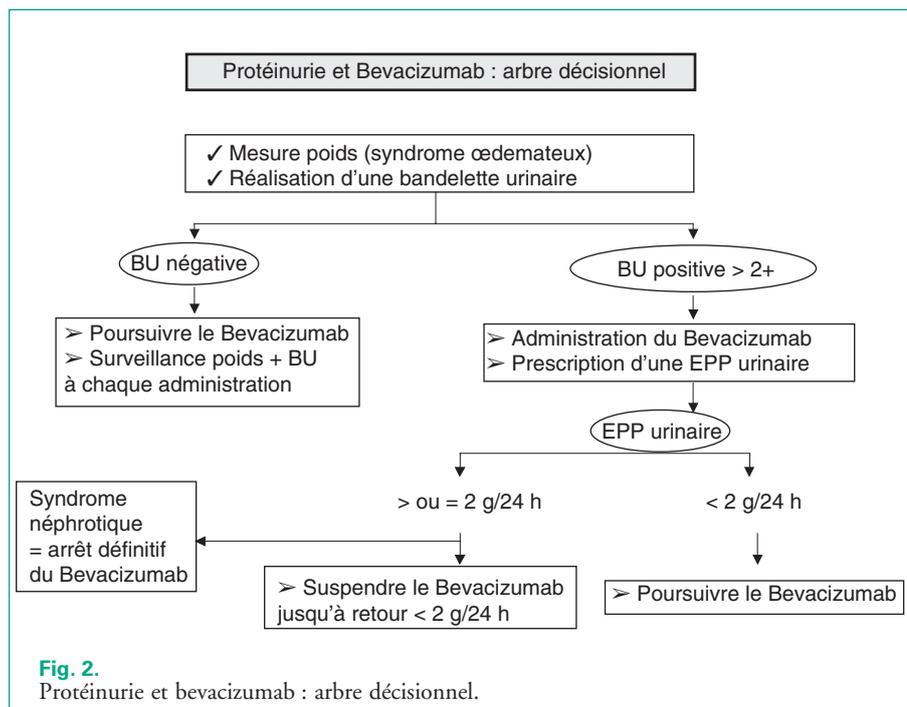
permet de le réintroduire. L'apparition d'un syndrome néphrotique est un critère d'arrêt définitif du bevacizumab. Les médicaments néphrotoxiques tels que les biphosphonates ou les AINS doivent être prescrits avec précautions avec le bevacizumab car ils peuvent aggraver la protéinurie induite [3].

Discussion

L'HTA sous bevacizumab est un effet secondaire fréquent (> 20%) mais le plus souvent contrôlé par une monothérapie. La recherche systématique de cette complication est indispensable pour éviter les accidents artériels : crise hypertensive, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde.

Le choix du traitement antihypertenseur est encore débattu. Les IEC et les inhibiteurs calciques sont les deux classes les plus prescrites dans les études cliniques ; les IEC auraient une action propre anti VEGF et pourraient entrer en compétition avec le bevacizumab [6]. Les inhibiteurs des canaux calciques sont donc souvent proposés en prescription de 1^{re} intention. Si le bevacizumab devait être prochainement utilisé en situation adjuvante chez des patients curables de leur CBNPC, une réflexion devrait être engagée sur l'opportunité d'initier plus précocement les traitements antihypertenseurs.

La protéinurie a une incidence élevée pour les patients traités par bevacizumab mais les complications rénales sont particulièrement rares (0,5 % pour l'étude ECOG [1]). La surveillance systématique de la protéinurie par la bandelette urinaire à chaque cure sera possiblement remise en cause



Références

- 1 Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 ; 355 : 2542-50. Erratum in : *N Engl J Med.* 2007 ; 356 : 318.
- 2 Manegold C, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Reck M ; the BO17704 study group : Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 18S : Abst 7514.
- 3 Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR : Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-93.
- 4 Bennouna J, Von Pawel J, Zatloukal, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Moore N, Manegold C : Management of hypertension in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer receiving first-line cisplatin and gemcitabine with bevacizumab or placebo-results from randomised phase III trial BO17704. *Eur J Cancer* 2007 ; 4S : Abst 6509.
- 5 Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S, Cohn A, Flynn J, Dong W, Suzuki S, Sarkar S, Sugrue MM, Grothey A : Management of hypertension in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ; Gastrointestinal Cancers Symposium : Abst 364.
- 6 Siddiqui AJ, Mansson-Broberg A, Gustafsson T, Grinnema KH, Dellgren G, Hao X, Fischer H, Sylven C : Antagonism of the renin-angiotensin system can counteract cardiac angiogenic vascular endothelial growth factor gene therapy and myocardial angiogenesis in the normal heart. *Am J Hypertens.* 2005 ; 18 : 1347-52.