

Facteurs prédictifs d'efficacité des anti-angiogéniques : caractéristiques de l'hôte plutôt que de la tumeur?

Gaël Deplanque

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, Paris 14^e

<gdeplanque@hpsj.fr>

Deux articles récents nous livrent des pistes intéressantes quant à des facteurs potentiellement prédictifs de réponse aux anti-angiogéniques. Dans les deux cas ces facteurs concernent non pas la tumeur elle-même mais l'hôte de la tumeur, le patient, et renforcent donc l'hypothèse que le terrain sur lequel se développe le cancer a toute son importance et mérite toute notre attention.

Quand la pression monte...C'est bon !

Tout d'abord les données de l'essai ECOG 4599 (essai princeps qui a permis l'enregistrement du bevacizumab dans l'indication poumon) concernant le suivi prospectif de la pression artérielle (PA) et qui avaient été présentées à l'ASCO 2009 sont enfin publiées [1]. Cette étude a randomisé 878 patients entre un traitement standard par un doublet de chimiothérapie paclitaxel/carboplatine (PC) versus la même chimiothérapie plus bevacizumab 15 mg/kg (PCB) tous les 21 jours. Les résultats d'efficacité publiés en 2006 [2] montraient un gain en survie médiane de 2 mois avec l'addition du bevacizumab (10,3 versus 12,3 mois ; HR 0,79 ; $p = 0,003$). Dans le bras bevacizumab il était observé de manière significative comme effet secondaire une élévation de la pression artérielle définie comme HTA (0,7% versus 7% ; $p < 0,001$). Attention, l'HTA n'était pas définie selon les critères classiques mais comme étant soit une élévation de la PA au-delà de 150/90 mmHg, soit une élévation de la PA diastolique de plus de 20 mmHg par rapport à la valeur de base. Les chiffres de PA n'étaient pas différents avant traitement parmi les 850 patients éligibles (433 pour le bras PC et 417 pour le bras PCB). Une HTA était plus

fréquemment observée dans le bras bevacizumab pour 187/417 patients soit 44,8% en comparaison de 117/433 soit 27% des patients dans le bras standard PC ($p < 0,0001$). Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux patients sous bevacizumab dans le bras PCB et que l'on compare les patients ayant présenté ou non une HTA à la fin du cycle 1, la survie médiane est de 15,9 mois pour les patients avec HTA et 11,5 mois en l'absence d'HTA (figure 1). Il en est de même

pour la médiane de survie sans progression qui est de 7 mois contre 5,5 mois (figure 2). Pour le groupe ne recevant pas de bevacizumab il n'y a aucune différence en survie globale ou sans progression, qu'une HTA ait été observée ou non. En analyse multivariée prenant en compte l'HTA comme une co-variable variant avec le temps, les risques relatifs de survie globale sont tous en

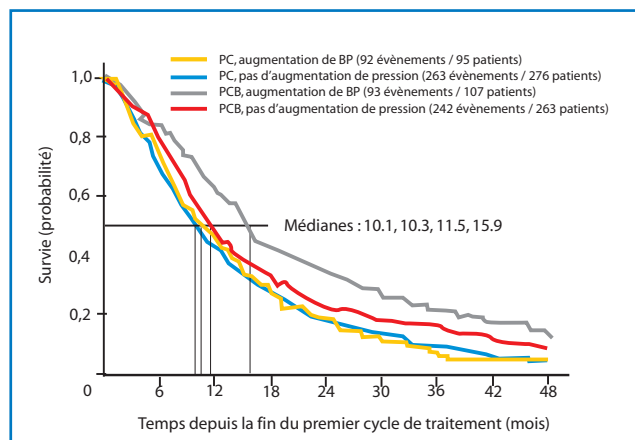


Figure 1. Probabilité de survie après un cycle de traitement par paclitaxel/carboplatine (PC), carboplatine et paclitaxel ; BP : pression artérielle, PCB : PC + bevacizumab.

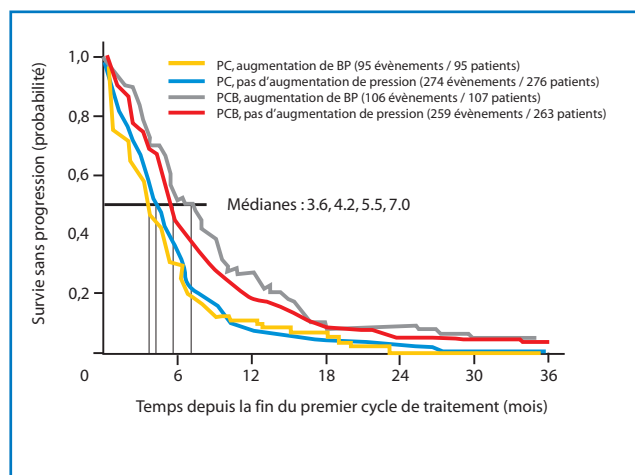


Figure 2. Probabilité de survie sans progression après un cycle de traitement par paclitaxel/carboplatine (PC), carboplatine et paclitaxel ; BP : pression artérielle, PCB : PC + bevacizumab.

faveur du groupe bevacizumab, mais sont plus marqués en cas d'HTA sous bevacizumab (HR = 0,86 en l'absence d'HTA, HR = 0,60 en présence d'HTA). En conclusion : 1/ il vaut mieux recevoir du bevacizumab, et, 2/ en cas d'élévation de la PA le bénéfice est encore plus grand.

Plusieurs études avaient déjà rapporté un lien entre élévation de la PA et efficacité des traitements anti-angiogéniques. La force de la présente étude réside dans l'échantillon important de patients et la robustesse de l'analyse statistique. Toutefois il s'agit ici d'une analyse rétrospective et il n'y a aucune donnée sur les co-morbidités ou les traitements antihypertenseurs associés des patients. Ceci souligne l'importance de la collecte prospective d'informations concernant la PA et son traitement dans les essais à venir. Il est clair que l'apparition de l'HTA est liée à une meilleure inhibition de la voie VEGF, il pourrait donc s'agir d'un effet pharmacodynamique témoignant d'une inhibition efficace de l'angiogénèse. Certains ont donc déjà proposé l'idée d'augmenter les doses de bevacizumab en l'absence d'HTA observée, afin de tenter d'optimiser le bénéfice thérapeutique. Là aussi, seuls des essais bien conduits pourront répondre à cette question.

Capillaroscopie unguéale : il fallait y penser

Une seconde étude, de taille bien plus modeste, utilise toutefois des techniques que la communauté oncologique connaît très peu. Il s'agit cette fois-ci d'étudier la microcirculation cutanée par des techniques de capillaroscopie unguéale et de laser doppler cutané couplé à l'administration locale par iontophorèse d'acétylcholine (vasodilatateur endothélium-dépendant). La description détaillée de ces techniques n'a pas

sa place ici. Retenez simplement qu'elles permettent de mesurer et de suivre dans le temps la densité capillaire cutanée (paramètre structural) et de suivre, sur un plan fonctionnel, les capacités de vasodilatation de la microcirculation cutanée en distinguant son caractère endothélium dépendant ou indépendant. Ces techniques permettent d'étudier les microvaisseaux qui constituent une part majeure de l'ensemble des résistances vasculaires périphériques.

En partant de l'hypothèse que l'hypertension artérielle observée avec les traitements anti-angiogéniques serait liée à une production moindre de NO (oxyde d'azote) et en conséquence une vasoconstriction périphérique avec, en corollaire, une réduction de la densité (ou raréfaction) microvasculaire, les auteurs ont eu l'idée d'étudier cette dernière par les techniques d'exploration de la microcirculation dans une série de 16 patients traités par sunitinib pour un cancer du rein métastatique.

Les patients ont ainsi eu une mesure de la PA pendant 24 heures, une capillaroscopie unguéale et un laser doppler cutané avant traitement, au jour 14 et au jour 28 après l'instauration d'un traitement par sunitinib. Ce suivi a permis d'observer les phénomènes suivants liés au traitement par sunitinib :

1 - une augmentation de la pression artérielle : à J28 on observe une augmentation de la PA systolique, diastolique et moyenne avec une médiane de + 13, + 10 et +12 mmHg.

2 - une diminution de la densité capillaire alors que la vasodilatation cutanée (endothélium-dépendante ou non) n'est pas affectée.

3 - une corrélation inverse entre la densité capillaire et la PA.

4 - de manière inattendue, une modification de la morphologie des microvaisseaux : dès le J14 il est noté une visi-

bilité marquée du plexus sous-papillaire qui n'était pas visible avant traitement pour 8 patients sur 16. Ces modifications morphologiques de la microcirculation cutanée sont corrélées de manière significative à une diminution de la densité capillaire. De plus, ces patients ont tous développé plus tardivement un aspect de livedo réticulaire au niveau des mains et des bras.

5 - enfin, la diminution de la densité capillaire et la modification de la morphologie des microvaisseaux sont tous deux corrélés à l'efficacité du traitement par sunitinib. Ainsi les patients avec une diminution de la densité capillaire > 6 capillaires/mm² ont une médiane de survie sans progression et de survie globale de respectivement 11 et 32 mois contre 3 et 11 mois. En ce qui concerne la visibilité du plexus sous-papillaire, la médiane de survie sans progression et de survie globale est de respectivement 11 et 32 mois contre 4 et 16 mois.

Voici donc une étude intéressante, qui bien que préliminaire et ne portant que sur une petite population de patients, a le mérite de son originalité quant aux méthodes employées et qui surtout nous ouvre des horizons sur la nécessité de mieux et plus souvent travailler avec des médecins issus de spécialité que jusque-là nous étions très peu amenés à côtoyer. Si la capillaroscopie unguéale semblera hors d'atteinte pour certains cliniciens, on peut en tout cas déjà très simplement rechercher chez nos patients ce livedo réticulaire qui semble corrélé avec ces modifications morphologiques des microvaisseaux.

Références

1. Dahlberg SE, *et al. J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 949-54.
2. Sandler A, *et al. NEJM* 2006 ; 355 : 2542-50.
3. Van Der Veldt AAM, *et al. Anti-Cancer Drugs* 2010 ; 21 : 439-46.

Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jean-Louis Misset

• **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry

• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60

• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau

Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution.

© John Libbey Eurotext