

DOSSIER THÉMATIQUE : ANTIANGIOGÉNIQUES ET CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Prise en charge pratique de l'hypertension artérielle (HTA) et de la protéinurie lors des traitements par bevacizumab

Management of bevacizumab-induced arterial hypertension (AHT) and proteinuria

Olivier Bouché

Coordonnateur de l'Unité de Médecine Ambulatoire (UMA), CHU Robert Debré, Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie digestive, avenue du Général Koenig, F-51092 Reims Cedex
obouche@chu-reims.fr

La classification NCI-CTCAE, en usage en cancérologie, utilise un seuil de pression artérielle (PA) plus haut que celui recommandé par les sociétés européennes de cardiologie. Dans les essais thérapeutiques, la prise en charge de l'HTA imputable aux traitements antiangiogéniques (AA) n'a pas tenu compte des recommandations internationales de diagnostic et de prise en charge de l'HTA. Il existe donc un double risque de sous-estimation et de surestimation du diagnostic [1].

■ Principes généraux

Ils sont bien résumés par les Recommandations pour la Pratique Clinique (RCP) « françaises » [2] :

- la 1^{re} administration d'un traitement AA ne doit pas être retardée en raison d'une PA élevée ou d'une protéinurie (hors urgence hypertensive et protéinurie massive) ;
- la mesure de la PA doit, au mieux, être réalisée en ambulatoire par le médecin traitant et/ou par auto-mesures, à domicile, avec un appareil validé par l'AFSSAPS. Le « schéma des 3 » édicté par la Haute Autorité de Santé (HAS) est conseillé : 3 prises de la PA le matin au réveil, et le soir au coucher, à 5 minutes d'intervalle, 3 jours de suite ;
- la prise en charge thérapeutique de l'HTA doit s'effectuer conformément aux recommandations de la HAS et de

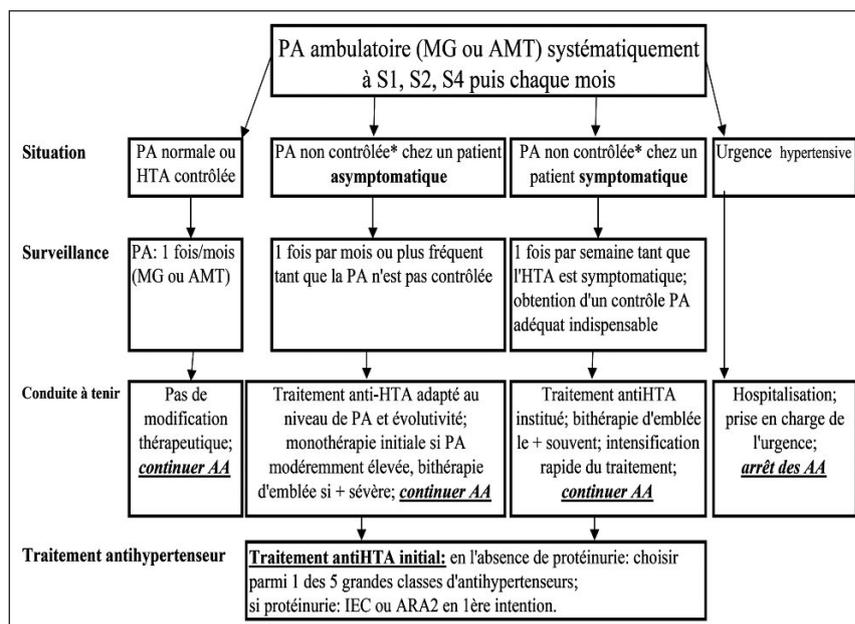


Figure 1

Prise en charge de la pression artérielle au cours du suivi, d'après [2].

l'ESH (European Society of Hypertension) si la PA est « confirmée » supérieure à 135 et/ou 85 mmHg en ambulatoire (Fig. 1) ;

- la bandelette urinaire (BU) (et, le cas échéant, la quantification de la protéinurie) et l'estimation de la fonction rénale (formule de MDRD simplifiée plutôt que Cockcroft et Gault) doivent être faites avant traitement et au cours du suivi (avis néphrologique si clairance < à 30 ml/min) ;

- la prise en charge se fera, au mieux, dans le cadre d'un travail en réseau comprenant médecin généraliste, oncologue, cardiologue et néphrologue, avec carnet de suivi.

■ Prise en charge de l'HTA sous bevacizumab

Seule, une « urgence hypertensive » (encéphalopathie, HTA maligne, HTA avec insuffisance cardiaque, dissection aortique,

Tableau 1. Contre-indications, prérequis et surveillance de la prescription du bevacizumab, d'après [1,4]

Contre-indications générales :	hypersensibilité au produit, grossesse et allaitement
Précautions générales :	peu de données chez insuffisant rénal ou hépatique sévère
- Contre-indications :	accident artériel récent, HTA non-contrôlée, intervention chirurgicale de moins de 28 jours, plaies non-cicatrisées, association à sunitinib
- Examen :	cardiovasculaire avec mesure de PA, cutané, bucco-dentaire (soins dentaires et parodontaux si besoin)
- Conseils :	mesure de la PA à domicile (auto-mesures) ou par médecin généraliste
- Précautions :	interruption de 4 à 5 semaines si chirurgie majeure, extraction dentaire, polypectomie ou embolisation portale
- Surveillance :	PA, bandelette urinaire (BU), créatininémie, saignements, douleurs abdominales
- Surveillance paraclinique :	si protéines 2+ ou 3+ à la BU => protéinurie/24 heures ou sur échantillon matinal (rapport protéine/créatinine) et clairance calculée de créatinine

accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, ou leucoencéphalopathie postérieure) nécessite un arrêt définitif du bevacizumab [2].

La conduite à tenir pratique est résumée dans la figure 1 [2].

- En l'absence de protéinurie, les antihypertenseurs classiques peuvent être utilisés : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2), inhibiteurs calciques, bêtabloquants et diurétiques.
- Dans les rares cas d'HTA résistante aux traitements standard, les dérivés nitrés semblent être un recours intéressant.
- Les comorbidités associées seront à prendre en compte dans le choix thérapeutique (Tableau 2) [1, 3].

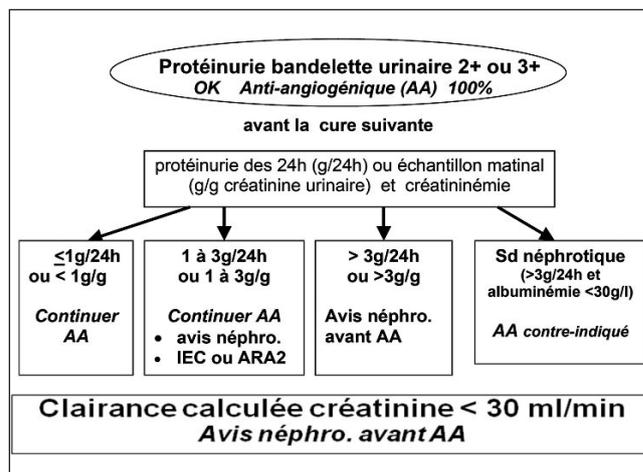


Figure 2
Conduite à tenir si protéinurie à la bandelette urinaire 2+ ou 3+, d'après [1,3].

Tableau 2. Classes de médicaments antihypertenseurs à privilégier ou à éviter en fonction des pathologies associées, d'après [1,3]

Pathologies associées	Classes à privilégier	Classes à éviter ou à utiliser avec prudence
HTA + protéinurie	IEC*, ARA II**	
HTA résistante	Dérivés nitrés ?	
Hypercalcémie		Thiazidiques
Insuffisance coronaire	β-bloquants, A calciques***	Vasodilatateurs directs
Insuffisance cardiaque	IEC*, diurétiques	β-bloquants
Troubles conductifs	IEC*, diurétiques	A calciques*** (vérapamil, diltiazem) β-bloquants
Cardiopathie obstructive	vérapamil, diltiazem	IEC*, β-bloquants, Anti-HTA centraux, diurétiques
Artériopathie	IEC*, A calciques***	β-bloquants
Insuffisance rénale	IEC* faible dose, diurétiques anse	Thiazidiques, Spironodactone
Diabète	IEC*, A calciques***	β-bloquants
Asthme BPCO		β-bloquants
Dyslipidémie		β-bloquants, diurétiques
Dépression		Antihypertenseurs centraux

*IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
**ARA II : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II
***A calciques : antagonistes calciques

- Des exemples d'ordonnances de mono- ou bithérapies anti-hypertensives sont disponibles dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) [3].

■ Prise en charge de la protéinurie sous bevacizumab

Une protéinurie à ++ ou +++ à la BU est une indication à la mesure de la protéinurie et de la créatinémie durant l'intercure (Fig. 2).

- Le bevacizumab peut être prescrit jusqu'à un seuil de protéinurie < 3 g /24 h, sous réserve d'un avis néphrologique [2].
- Dès le seuil de protéinurie > 1 g/24 h, l'utilisation d'un anti-hypertenseur de la classe des IEC ou des ARA2 est conseillée, compte tenu de leur effet antiprotéinurique [2].

■ Références

1. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Bixi-Benmansour H, Lagarde S. Biothérapies ciblées en cancérologie digestive : prise en charge de leurs effets secondaires. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:306-22.
2. Halimi JM, 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. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
3. TNCD [en ligne] : <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp> (consulté le 1^{er} septembre 2009).
4. Bouché O, Scaglia E, Lagarde S. Prerequisites to the administration and prevention of adverse effects of chemotherapy in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2010;97(2):265-80.