

# CHIMIOTHERAPIES CIBLEES ANTI-ANGIOGENIQUES EN HEPATOLOGIE : PAS SEULEMENT POUR LE CHC !

Pr. O. Rosmorduc  
Service d'Hépatologie  
Hôpital Saint-Antoine.  
Paris.

L'hypertension portale est une complication majeure des maladies chroniques du foie. Elle est caractérisée par une augmentation de la pression portale, une hypercinésie circulatoire et le développement d'un réseau vasculaire collatéral porto-systémique. Ce réseau logiquement destiné à décomprimer le système porte est souvent paradoxalement lui-même en surpression et peut être à l'origine d'hémorragies digestives par rupture de varices.

Il existe des modifications fonctionnelles et structurelles de la vascularisation splanchnique lors de l'hypertension portale : une vasodilatation splanchnique, une diminution de la réponse aux substances vasoconstrictrices liée à une dysfonction des cellules endothéliales et/ou une altération d'activation des mécanismes vasoconstricteurs et une néo-angiogénèse floride à l'origine de la circulation collatérale et responsable d'une augmentation importante du débit sanguin dans le territoire splanchnique. L'équipe espagnole de Fernandez et coll. a en effet mis en évidence une forte augmentation de la densité vasculaire du territoire splanchnique (duodénum, jéjunum et mésentère) dans un modèle expérimental murin d'hypertension portale par sténose partielle de la veine porte (Fernandez, Gastroenterology 2004). Les auteurs ont ensuite pu montrer que l'augmentation d'expression du CD31 (marqueur des cellules endothéliales et témoin de la prolifération vasculaire) était liée à une augmentation d'expression de facteurs pro-angiogéniques (en particulier du VEGF et de son récepteur VEGF-R2) dans les différents territoires splanchniques dans ce modèle (Fernandez, J Hepatol 2005). Ils ont aussi observé que l'inflammation splanchnique pouvait jouer un rôle dans le développement de l'hypertension portale dans ces modèles et que les cytokines inflammatoires avaient un effet pro-angiogénique (Angermayr, J Hepatol 2006).

Ces premiers résultats ont permis de démontrer que la néo-angiogénèse était un mécanisme majeur impliqué dans la constitution et le maintien de l'hypertension portale et ont justifié de tester dans ces modèles expérimentaux des médicaments anti-angiogéniques puissants tels que le sorafenib (Nexavar®), inhibiteur de la kinase Raf et de récepteurs à activité tyrosine kinase (PDGF-R, VEGF-R2 et R3) fortement impliqués dans l'angiogénèse, ou le sunitinib (Sutent®), un autre inhibiteur multicible ayant des propriétés anti-angiogéniques et anti-prolifératives relativement proches du sorafenib. Le sorafenib est actuellement largement utilisé en hépatologie puisque c'est la seule chimiothérapie orale validée pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé (CHC).

L'intérêt d'un traitement anti-angiogénique dans l'hypertension portale a récemment été suggéré dans différents modèles murins de cirrhose (ligature de la voie biliaire principale, ligature partielle de la veine porte, CCL4). Ainsi, le blocage du récepteur au VEGF (VEGF-R2) par

un anticorps monoclonal pendant 5 à 7 jours a permis d'obtenir une diminution de 50 % de la circulation veineuse collatérale dans le modèle de la ligature de la veine porte (Fernandez, Gastroenterology 2004). Dans les mêmes conditions expérimentales, le sunitinib a permis d'obtenir une diminution significative du flux portal associée à une augmentation de la résistance artériolaire splanchnique (Fernandez, J Hepatol 2005).

Plus récemment, la même équipe a montré que le sorafenib administré oralement à la dose de 10 mg/kg pendant 2 jours chez des rats cirrhotiques (une fois l'hypertension portale obtenue) permettait d'obtenir non seulement une diminution de 25 % de la pression portale, mais aussi une amélioration de la fibrose et de l'inflammation hépatique (Mejias, Hepatology 2009). Le mécanisme moléculaire de cet effet était principalement une inhibition des voies de signalisation du VEGF (au niveau des cellules endothéliales) et celles du PDGF (au niveau des cellules étoilées du foie, des cellules musculaires lisses et des péricytes). Une diminution similaire de l'angiogenèse, de la fibrose et de l'inflammation hépatique et splanchnique a aussi été rapportée après traitement par le sunitinib dans le modèle de cirrhose induite par le CCL4 démontrant que cet effet « thérapeutique » n'était pas dépendant du modèle expérimental utilisé (Tugues, Hepatology 2007).

L'amélioration de l'hémodynamique splanchnique (diminution de la pression portale, diminution du débit sanguin dans l'artère mésentérique supérieure, augmentation des résistances dans l'artère mésentérique supérieure) a été aussi observée lorsque le traitement par sorafenib débutait le jour de la ligature de la veine porte suggérant un effet prophylactique (Reiberger, J Hepatol 2009). Cet effet du sorafenib était associé à une diminution de l'inflammation et des cytokines inflammatoires (IL6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ), de la prolifération cellulaire et de l'expression de eNOS dans le territoire splanchnique.

L'ensemble de ces travaux expérimentaux suggèrent que les (chimio)thérapies ciblées antiangiogéniques pourraient effectivement constituer une approche thérapeutique originale de l'hypertension portale et de ses complications. Si le profil de toxicité de ces molécules paraît acceptable (en particulier chez les patients avec CHC traités par sorafenib) et non associé à une augmentation du risque hémorragique par rupture de varices de l'œsophage (Llovet, N Eng J Med 2008), la tolérance et surtout l'efficacité au long cours de ces drogues (dose recommandée ?) sur les paramètres hémodynamiques splanchniques doivent être confirmées chez l'homme. L'intérêt de ces nouveaux médicaments dans le traitement de l'hypertension portale est en outre renforcé par leur activité potentielle en prophylaxie primaire du CHC chez les mêmes patients.

## Références

Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC et al. Anti-VEGF receptor 2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126 : 886-894.

Fernandez M, Mejias M, Angermayr B et al. Inhibition of VEGF-R2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43:98-103.

Angermayr B, Fernandez M, Gracia-Sancho J et al. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rat. *J Hepatol* 2006; 44:1033-1039.

Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic intrahépatic and portacollateral circulations in portal hypertensive cirrhotic rats. *Hepatology* 2009; 49 : 1245-1256.

Tugues S; Fernandez-Varo G, Munoz-Luque J et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46 : 1919-1926.

Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *Journal of Hepatology* 2009; 5 : 865-873.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 : 378-390.