

Hypertension artérielle et cancer: une relation étroite à ne pas oublier

Dr^s FEDERICA BOCCHI^a, JEREMY JANKOVIC^b et GRÉGOIRE WUERZNER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1680-3

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème clinique fréquent chez les patients atteints d'un cancer. Cela s'explique par sa prévalence déjà élevée dans la population générale, par l'amélioration de l'espérance de vie des patients oncologiques grâce aux progrès des thérapies anticancéreuses, mais également par l'utilisation de traitements oncologiques qui sont parfois grevés d'une cardiotoxicité. Un dépistage précoce de l'HTA et une prise en charge adéquate sont alors capitaux afin d'assurer la pérennité des soins oncologiques et protéger les patients des conséquences de l'HTA. Les bloqueurs du système rénine angiotensine et les anticalciques représentent les traitements de première ligne.

Hypertension and cancer: a close relationship to remember!

Hypertension is a common clinical problem in patients with cancer. This is explained by its high prevalence in the general population, by the improvement in life expectancy in oncology patients thanks to the progress of anti-cancer therapies, but also by cancer therapy, which is sometimes burdened with cardiovascular toxicity. Early detection of hypertension and proper management are crucial to ensure the continuation of oncology treatment and to protect patients from the consequences of hypertension. Renin-angiotensin system blockers and calcium channel blockers are the first-line treatments.

INTRODUCTION

Grâce au dépistage précoce et aux avancées diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic lié aux maladies oncologiques s'est amélioré au cours des dernières décennies. En 2019, le nombre de survivants atteints de cancer aux États-Unis approchait presque 17 millions, un chiffre destiné à augmenter dans les prochaines années et qui pourrait atteindre plus de 22 millions en 2030.¹ En comparaison à la population générale, les patients oncologiques présentent un risque d'insuffisance cardiaque ou de maladie coronarienne plus élevé.² Dans ce contexte, la prise en charge des comorbidités, notamment des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), s'avère être très importante; cela d'autant plus que l'espérance de vie dans cette population de patients est maintenant prolongée.³ Parmi les comorbidités cardiovasculaires (CV), c'est l'hypertension artérielle (HTA) qui est la plus fréquente. En effet, on estime

que plus d'un tiers des patients oncologiques sont hypertendus. Le vieillissement physiologique, la diminution de la mortalité globale et l'utilisation de thérapies anticancéreuses ayant parfois un effet cardiotoxique expliquent la haute prévalence de l'HTA dans ce groupe de patients. Une prise en charge combinée onco-hypertensiologique est indispensable afin de réduire les interruptions prématurées d'un traitement oncologique, d'assurer le succès thérapeutique et de diminuer la mortalité.⁴

CAS CLINIQUE

M. D., âgé de 70 ans, est connu pour un adénocarcinome du côlon ascendant, métastatique au niveau hépatique, pulmonaire et péritonéal, diagnostiqué en 2016. Dans ce contexte, il a bénéficié successivement de plusieurs lignes de traitement oncologique comprenant notamment une 1^{re} ligne de chimiothérapie palliative avec Leucovorin (acide folinique), 5-fluorouracile (5-FU) et irinotécan (régime FOLFIRI) associé à un anticorps anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) (bévacizumab, Avastin), une 2^e ligne de chimiothérapie palliative par capécitabine et oxaliplatine (régime CAPOX) puis une 3^e ligne de traitement ciblé oral par régorafénib (inhibiteur de tyrosine kinase) ainsi que d'une radiothérapie stéréotaxique au niveau pulmonaire.

De plus, le patient est connu pour un syndrome métabolique comprenant une obésité de classe I, une dyslipidémie, un diabète de type 2 insulino-requérant et une HTA. Cette dernière est traitée par une bithérapie composée d'un anticalcique dérivé de la dihydropyridine (félodipine 10 mg 1 x/j) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (péridopril 4 mg 1 x/j). Lors des dernières consultations au cabinet, des valeurs élevées de pression artérielle (PA) ont été constatées (toutes supérieures à 140/90 mmHg).

Quelles mesures faut-il entreprendre pour la suite de la prise en charge?

HYPERTENSION ARTÉRIELLE: UN FACTEUR DE RISQUE DE CANCER?

Dès la première description d'une association entre l'HTA et le cancer dans une cohorte prospective de 1233 hommes d'origine caucasienne de la Chicago Peoples Gas Company, diverses études ont été réalisées avec des résultats discordants.¹ Stocks et coll., Harding et coll. et Berger et coll. ont clairement démontré une association significative entre l'HTA et l'incidence de cancer chez la femme ainsi que chez l'homme,⁵⁻⁷ alors que d'autres études n'ont pas confirmé ce lien.⁸ Il en

^aService de néphrologie et d'hypertension, CHUV, 1005 Lausanne, ^bService d'oncologie médicale, CHUV, 1011 Lausanne
federica.bocchi@ticino.com | jeremy.jankovic@chuv.ch
gregoire.wuerzner@chuv.ch

reste tout de même que, selon de récentes méta-analyses, l'HTA semble augmenter le risque de certaines tumeurs, notamment rénales.^{4,9-12} Bien que le mécanisme sous-jacent ne soit pas élucidé, il a été évoqué que la production de VEGF, stimulée par l'angiotensine II et présente en plus grande quantité chez les personnes hypertendues, puisse jouer un rôle. De plus, la participation d'autres FRCV, par exemple l'obésité, et un terrain inflammatoire commun entre maladie CV et cancer ont également été avancés comme facteurs favorisant l'incidence d'un cancer.⁶

CANCER ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Les traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie...) comportent des toxicités variées, notamment CV. Des événements aigus (trouble du rythme ou de la conduction, maladie coronarienne aiguë, myocardite, péricardite) et/ou chroniques (dysfonction ventriculaire gauche) peuvent être rencontrés. L'HTA, condition préexistante ou effet indirect de certaines thérapies, augmente conjointement le risque d'événements CV.¹³

Traitements antiangiogéniques

Les traitements antiangiogéniques ont récemment enrichi l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de certains cancers (côlon, sein, poumon, foie et rein).¹⁴ On en distingue principalement 2 catégories: les anti-VEGF (dont le bévécizumab est le plus connu) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (par exemple régorafénib, sunitinib, sorafénib). L'angiogenèse, responsable de la prolifération et de la métastatisation des cellules tumorales, est régulée par différents facteurs de croissance, dont le VEGF. L'inhibition de la voie de signalisation du VEGF permet d'obtenir un effet antitumoral.¹⁵ L'HTA peut apparaître dès les premières semaines suivant le début du traitement et représente l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré avec cette classe de médicaments.¹⁴ Son incidence, estimée de 11 à 45%, dépend de la molécule choisie, de la dose utilisée, de la néoplasie sous-jacente, du traitement concomitant et de la présence de comorbidités CV.¹⁶ L'élévation de la PA semble être plus importante chez les personnes âgées, lors de surcharge pondérale ou lors d'HTA préexistante.¹⁷ De plus, le risque relatif d'HTA est plus élevé chez les patients atteints d'un cancer du sein, du rein ou de la prostate et s'avère être plus bas chez ceux n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.¹⁶ Finalement, l'apparition d'une hypertension pourrait être prédictive d'une réponse au traitement oncologique comme cela a été démontré de manière rétrospective pour le bévécizumab dans le cancer métastatique colorectal.¹⁸

Bien que le mécanisme physiopathologique à l'origine de l'élévation de la PA ne soit pas encore parfaitement élucidé, différentes hypothèses basées sur un déséquilibre entre vasodilatateurs et vasoconstricteurs ont été suggérées. Premièrement, la diminution de la production de monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur, et l'augmentation de l'endothéline-1 (ET-1) circulante favorisent la vasoconstriction. Deuxièmement, l'inhibition du VEGF induit une diminution des petits vaisseaux et augmente la résistance vasculaire périphérique (phénomène de raréfaction de la microvascularisation).

Enfin, la diminution de la filtration glomérulaire qui s'ensuit favorise une rétention hydrosodée, responsable à son tour de l'augmentation de la PA. Au-delà de leur effet proprement vasculaire, les anti-VEGF ont également un impact au niveau rénal. Ces derniers sont responsables d'une perturbation de l'axe podocyte-endothélium à l'origine de la protéinurie et augmentent également le risque de microangiopathie thrombotique.¹⁴

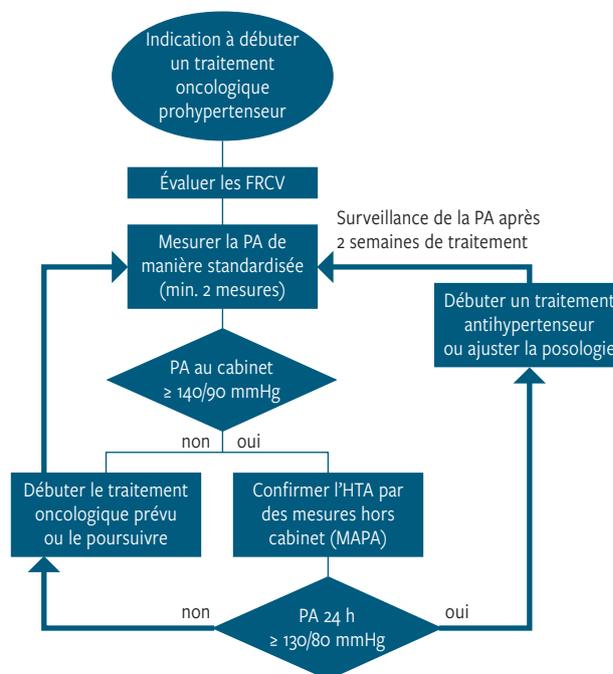
Parmi les traitements antiangiogéniques, différentes molécules ont été étudiées au cours des dernières années. Selon une récente méta-analyse englobant 77 études, il n'existe pas de différence significative concernant le risque CV entre les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux humanisés (bévécizumab); le risque d'HTA était le même avec les deux classes de médicaments, soit 5 fois plus grand.¹⁹

PRISE EN CHARGE ET RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Les recommandations pour la prise en charge de l'HTA dans le contexte oncologique ne sont apparues que récemment.³ Un dépistage d'éventuels FRCV est fondamental chez tout patient, notamment atteint de cancer (figure 1).¹⁷ Ainsi, chez un malade prévu pour un traitement oncologique prohyper-

FIG 1 Prise en charge de l'hypertension artérielle chez un patient oncologique

FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; HTA: hypertension artérielle; MAPA: mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA: pression artérielle.



Surveillance de la PA 1 x/ semaines pendant le 1^{er} cycle, puis 1 x/ 2 semaines

Suspendre le traitement oncologique si :

- PA ≥ 160/100 mmHg
- urgence hypertensive

tenseur, la mise en évidence d'une PA $\geq 140/90$ mmHg au cabinet est une indication à confirmer ou à infirmer ce diagnostic par une mesure ambulatoire de la PA (MAPA). La recherche d'une atteinte d'organe cible (hypertrophie ventriculaire, réduction du débit de filtration glomérulaire, albuminurie) est également indiquée.² Selon les dernières recommandations publiées en 2018, une PA au cabinet $\geq 140/90$ mmHg ou une hausse de ≥ 20 mmHg par rapport aux valeurs diastoliques habituelles doit motiver l'introduction d'une thérapie antihypertensive si le patient n'est pas encore traité ou l'ajustement de la posologie s'il bénéficie déjà d'un tel traitement.³ Les traitements de première ligne sont les anticalciques de type dihydropyridine et les bloqueurs du système rénine-angiotensine.²⁰ Ainsi, chez un patient connu pour une cardiopathie ischémique déjà traité mais insuffisamment contrôlé par un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'ajout d'un anticalcique tel que l'amlodipine, la lercanidipine ou la félodipine est indiqué. Les anticalciques à éviter sont le diltiazem ou le vérapamil, anticalciques inhibiteurs du CYP3A4 et responsables d'interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (sorafénib, sunitinib) menant à un risque de toxicité augmenté.² Les bêtabloquants de deuxième génération (carvédilol, nébivolol) ont également un profil d'action intéressant; certaines études ont en effet montré un rôle protecteur de cette classe de médicaments vis-à-vis de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie, permettant ainsi de préserver la fraction d'éjection.¹³

Lorsque les valeurs de PA sont encore plus élevées ($\geq 160/100$ mmHg) malgré une thérapie antihypertensive multiple bien conduite ou en cas d'urgence hypertensive, la diminution, voire l'arrêt transitoire, du traitement antihypertenseur doivent être considérés.³ Les mesures hygiéno-diététiques doivent être encouragées dans tous les cas.²¹ Enfin, en présence d'une HTA non contrôlée et/ou d'une atteinte rénale (taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) < 60 ml/min, protéinurie ≥ 1 g/24 h), un avis spécialisé est fortement recommandé.

RETOUR AU CAS CLINIQUE

Afin de pouvoir décider de la meilleure stratégie thérapeutique, les valeurs tensionnelles élevées, mises en évidence au cabinet, doivent être confirmées par des mesures hors cabinet réalisées par le patient (« règle de 3 »: 3 mesures le matin, 3 mesures le soir pendant 3 jours) ou par une MAPA. En cas d'HTA $\geq 140/90$ mmHg, un renforcement du traitement antihypertenseur est indiqué. Dans cette situation, une majora-

tion de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou l'ajout d'un traitement bêtabloquant de deuxième génération pourraient être discutés. En cas de rétention hydrosodée, un diurétique thiazidique représenterait le meilleur choix.

Finalement, nous soulignons qu'à la fin de chaque cycle de traitement oncologique prohypertenseur ou en cas d'apparition de symptômes ou de signes d'hypotension artérielle favorisés ou non par des effets indésirables du traitement oncologique (par exemple diarrhées, vomissements, déshydratation), il est très important de mesurer la PA et de diminuer le traitement antihypertenseur (step-down therapy).

CONCLUSION

Le but du dépistage et de la prise en charge correcte d'une HTA chez un patient atteint de cancer est double: permettre l'administration en toute sécurité et sans interruption du traitement oncologique et limiter la morbidité CV dans ce groupe de population ayant, à ce jour, grâce aux nouvelles thérapies anticancéreuses, une survie améliorée. L'introduction d'un traitement antihypertenseur dépendra de l'évaluation du rapport risque/bénéfice pour le patient ainsi que de son pronostic. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ou les anticalciques de type dihydropyridine représentent les traitements antihypertenseurs de première ligne. Un avis spécialisé est à considérer en cas d'HTA non contrôlée et/ou d'atteinte rénale déjà connue ou nouvellement diagnostiquée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypertension artérielle (HTA), maladie silencieuse, est la comorbidité cardiovasculaire la plus fréquemment retrouvée chez les patients oncologiques
- Le dépistage et la prise en charge d'une éventuelle HTA sont essentiels et ne doivent pas être sous-évalués afin de diminuer la mortalité et d'assurer le succès des thérapies anticancéreuses
- Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ou les anticalciques de type dihydropyridine représentent les traitements antihypertenseurs de première ligne

1 Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality. *Lancet* 1975;1:1051-6.

2 *Caletti S, Paini A, Coscignano M, et al. Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:68.

3 **Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European

Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.

4 *Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019;281:133-9.

5 Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic

Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59:802-10.

6 Harding JL, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, et al. Hypertension, antihypertensive treatment and cancer incidence and mortality: a pooled collaborative analysis of 12 Australian and New Zealand cohorts. *J Hypertens* 2016;34:149-55.

7 Berger SM, Gislason G, Moore LL, et al. Associations between metabolic disorders and risk of cancer in Danish men and women—a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:133.

8 Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens* 2005;19:373-9.

9 Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2019;9:8565.

10 Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J*

Hypertens 2017;35:1333-44.

11 Han H, Guo W, Shi W, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44877.

12 Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:31358.

13 Accordini MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol* 2014;32:2654-61.

14 *Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al.

Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.

15 Brinda BJ, Viganego F, Vo T, Dolan D, Fradley MG. Anti-VEGF-Induced Hypertension: a Review of Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:33.

16 *Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens* 2019;37:884-901.

17 Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol* 2019;115:84-8.

18 Dionísio de Sousa IJ, Ferreira J, Rodrigues J, et al. Association between bevacizumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2016;1:e000045.

19 Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendirathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-7.

20 Waliyany SSKL, Park LS, Zhang CA, Srinivas S, Witteles RM. Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. *JACC: CardioOncology* 2019;1:24-36.

21 Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol* 2015;104:246-52.

* à lire
** à lire absolument