

# VEGF

La lettre de l'angiogenèse

**Actu**

Revue trimestrielle

N° 10  
Juin 2008

## SOMMAIRE

### Éditorial

Il était un foie, de Prométhée au VEGF

Joseph Gligorov ..... 1

### News

Le bevacizumab protégerait le foie de la toxicité chimio-induite

Emmanuel Mitry ..... 3

### Dossier « Le foie »

Traitement du carcinome hépatocellulaire : un médicament efficace et beaucoup de questions

Jean-Claude Barbare ..... 4

Carcinome hépatocellulaire : traitements actuels avec les anti-angiogéniques

Valérie Boige ..... 5

Imagerie : particularité de l'angiogenèse hépatique

Clarisse Dromain ..... 8

Bevacizumab, paclitaxel et cancer du sein

Joseph Gligorov ..... 12

### Interview

Les cellules endothéliales circulantes

Françoise Farace par David Malka ..... 13

### Fiche technique

Essais thérapeutiques. Cancer du rein

Gaël Deplanque ..... 15

**Directeur de la publication :** Gilles Cahn  
**Rédacteurs en chef :** Gérard Tobelem, Jean-Louis Misset  
**Secrétaire de la rédaction :** Catherine Philippe  
**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

## ÉDITORIAL

### Il était un foie, de Prométhée au VEGF

Joseph Gligorov

Oncologie médicale, APHP Tenon, CancerEst, Université Paris VI

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

Il est un privilège accordé aux rédacteurs d'une revue qui est celui d'être l'éditorialiste d'un des numéros. En cette fonction, j'ai pris beaucoup de plaisir à découvrir avant vous les articles qui suivent et qui portent comme vous le verrez en majorité sur l'hépatocarcinome. Mais un éditorialiste a également le privilège d'amener le lecteur vers la découverte des articles en empruntant les chemins qu'il souhaite et pour ce faire j'en ai choisi trois.

Le premier est celui de l'histoire. Concernant le foie, il remonte à la mythologie grecque et Prométhée qui créa les hommes et leur donna le feu. Cet acte lui valut la colère de Zeus qui pour le punir le fit enchaîner sur le mont Caucase afin d'y avoir chaque jour le foie dévoré par un aigle. Ce sont les premiers écrits occidentaux sur la capacité du foie à se régénérer... Puis Hippocrate fait référence au foie indirectement en intégrant la bile jaune comme l'un des quatre éléments constitutifs du corps humain. Hébergeant et développant la pensée hippocratique sur les humeurs et leur circulation, Ibn Nafis de Damas au XIII<sup>e</sup> siècle décrit la circulation pulmonaire et émet le précepte qu'un mélange entre deux sortes de sangs différents n'est pas possible. Les travaux d'Ibn Nafis pousseront William Harvey dans ces recherches et la description de la circulation sanguine au XVII<sup>e</sup> siècle. Toutefois, et ceci est rappelé dans l'introduction de l'article de Clarisse Dromain, force est de constater que si les travaux initiaux de ces chercheurs avaient porté sur la vascularisation hépatique, les interprétations scientifiques en auraient été beaucoup plus complexes comme en témoignent les données de l'imagerie moderne.

Le second chemin est celui de l'épidémiologie, science des hommes pour décrire leur état de santé. Une vision certes nombriliste du point de vue des espèces vivantes mais très probablement importante pour leur préservation. L'épidémiologie est une science de l'observation et de la récolte de données, racontant notre passé et parfois permettant de prédire notre avenir. Du point de vue épidémiologique l'hépatocarcinome est un exemple particulièrement

saïssant si l'on se réfère aux données de l'OMS et de l'IARC. Cinquième cancer dans le monde par son incidence (4 % de tous les cancers) il est pratiquement toujours mortel et seuls 50 % des patients ayant eu une résection sont toujours vivants à 5 ans expliquant sa troisième place sur le podium de la mortalité par cancer (8,8 % des décès par cancer). Il s'agit d'un problème de santé publique majeur dans les pays en voie de développement où surviennent plus de 80 % de la totalité des cas. Les facteurs de risque sont bien identifiés. La cirrhose (post hépatitique, alcoolique) demeure le lit du cancer (70 à 90 % des cancers se développent sur cirrhose macronodulaire), mais l'exposition dans les pays en développement aux aflatoxines (produits de la moisissure d'*Aspergillus flavus*), les infections chroniques à VHB, VHC et co-infections à VIH, sont également des facteurs de risque. Ces facteurs infectieux viraux et plus récemment l'augmentation de l'incidence de la stéatose hépatique (mal de nos pays « trop gras ») pourraient être à l'origine d'une augmentation de la fréquence en France de 5,2 % chez l'homme et 3,6 % chez la femme ces 20 dernières années. Ces chiffres doivent conduire à des politiques préventives de santé publique en ce qui concerne la prévention primaire, mais posent également la question de l'approche multidisciplinaire en ce qui concerne la prise en charge précoce et optimale des hépatocarcinomes comme l'évoque Jean-Claude Barbare, ainsi que la question de la prise en charge thérapeutique à l'échelle mondiale des hépatocarcinomes. Si de nouveaux traitements semblent prometteurs, le seront-ils pour toutes les formes étiologiques et si oui à tous les stades de la maladie avec les limites des profils de rapport efficacité/toxicité liées aux complications mêmes de la cirrhose comme l'évoque si pertinemment Valérie Boige. Enfin, question cruciale à l'échelle mondiale : ces traitements seront-ils économiquement accessibles aux populations les plus exposées ?

Le troisième chemin est celui de la clinique. Je ne reviendrai pas sur le fond des articles de qualité que vous découvrirez par vous-mêmes mais souhaite juste attirer votre réflexion sur les éventuelles stratégies ultérieures. Dans le cas des hépatocarcinomes résécables, la place d'un traitement « adjuvant » peut être discutée. Toutefois, si cette approche semble logique dans le cas d'un traitement antiviral en cas d'infection à VHB ou VHC, qu'en est-il d'un traitement anti-angiogénique ? Si la chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif des hépatocarcinomes y a-t-il une place pour les approches néoadjuvantes et dans ce cas comment pourra-t-on évaluer leur efficacité si l'imagerie classique peut difficilement répondre à cette question en considérant nos critères de jugements actuels ? Enfin, ma dernière interrogation et non des moindres reste la place des stratégies futures de développement en situation non chirurgicale. Doit-on « pousser » le développement des anti-angiogéniques vers des associations aux chimiothérapies alors que l'on sait que ces dernières ne sont que peu efficaces ? Doit-on privilégier une approche anti-angiogénique « multicible » ou l'approche anti-VEGF seule est-elle suffisante ? Vu l'importance de la voie EGFR dans la carcinogenèse hépatique, les approches combinées anti-EGFR et anti-VEGF ont-elles un sens ? Enfin, si la réaction immunitaire joue un rôle primordial dans la tumorigenèse hépatique, doit-on privilégier une approche par anticorps monoclonaux ou une approche par TKI ?

Pour terminer et afin de n'oublier personne je vous recommande dans ce numéro la mise au point de Gaël Deplanque sur les essais cliniques actuels dans le cancer du rein et l'interview de Françoise Farace sur les marqueurs de suivi des thérapies anti-angiogéniques. Et n'oubliez pas les brèves...

Bonne lecture et bon été.



**Jean Plouët** s'est éteint le 30 mai 2008 à l'âge de 57 ans. Cette disparition est douloureuse pour tous ceux qui ont connu Jean et travaillé avec lui. La communauté médicale et scientifique de l'angiogenèse perd en effet un de ses esprits les plus brillants.

Docteur en médecine et docteur en biochimie fondamentale, Jean a été codécouvreur du VEGF avec deux Américains en 1989. Directeur de recherches au CNRS, Jean avait rejoint l'Institut des Vaisseaux et du Sang

en 2003 où il conduisait un programme de recherches sur les nouveaux modulateurs de l'angiogenèse. Esprit vif et innovant, d'un contact facile, Jean était un chercheur sortant des sentiers battus. Son œuvre était loin d'être achevée, il va nous manquer.

Notre pensée va bien sûr à sa famille et à ses filles qu'il aimait par-dessus tout.