



Jean-Charles Soria

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Angiogenèse tumorale : anti-angiogéniques, vasculotoxiques, ou les deux ?

Interview réalisée par David Malka

Quelle différence peut-on faire entre le mécanisme d'action des agents vasculotoxiques et celui des agents anti-angiogéniques ?

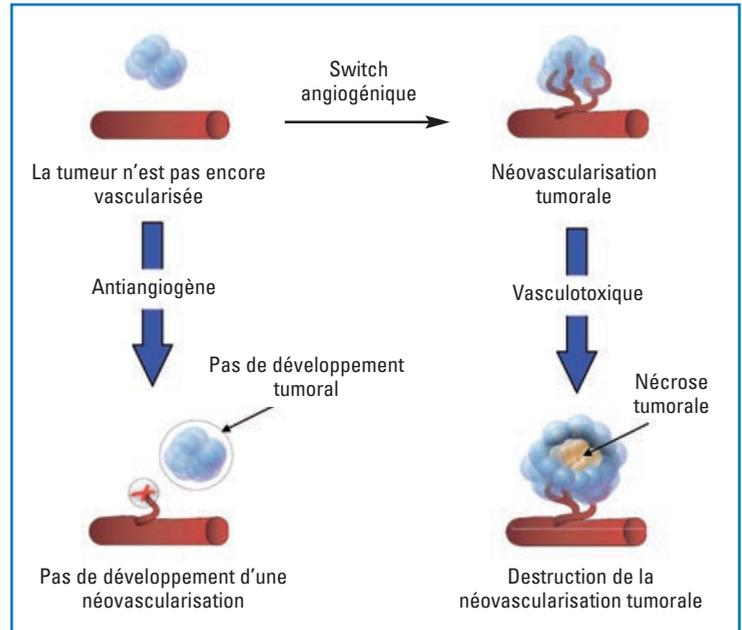


Figure 1. Anti-angiogéniques et vasculotoxiques : mécanismes d'action.

Schématiquement, les agents vasculotoxiques ou VDA (*vascular disrupting agents*) sont capables de détruire des vaisseaux sanguins tumoraux « installés », matures, provoquant une occlusion vasculaire immédiate engendrant une nécrose hypoxique tumorale centrale. Les anti-angiogéniques sont censés agir surtout en inhibant la formation de néo-vaisseaux sanguins tumoraux (figure 1). Les VDA sont donc, en théorie, capables d'agir sur

des tumeurs plus volumineuses. La classe thérapeutique la plus représentée est constituée par des inhibiteurs des microtubules, ciblant le site de liaison de la colchicine (tableau 1). Le « talon d'Achille » principal des VDA est qu'en périphérie de la nécrose ischémique tumorale centrale, persiste un anneau de cellules tumorales viables hypoxiques dans lequel va se produire rapidement une néo-angiogenèse de re-perfusion. On entrevoit d'ores

et déjà l'intérêt thérapeutique potentiel à associer VDA et anti-angiogéniques, l'un potentialisant l'autre et agissant là où l'autre est inactif...

Cet effet immédiat et brutal n'est-il pas à l'origine d'une toxicité rédhibitoire de ces VDA ?

La toxicité spécifique de ces agents est essentiellement cardiovasculaire (allon-

Tableau 1. VDA en développement avancé.

Composé	Classe	Cible	Développement
Omrabuline (AVE-6082) (Sanofi-Aventis)	Combretastatines	Microtubules (site de liaison de la colchicine)	- Phase III (sarcomes) - Phase II (ovaire, poumon NPC)
Fosbretabuline (CA4P, Zybrestat) (Oxigene)			Poumon (NPC, 1 ^{re} ligne), thyroïde (anaplasique) : résultats prometteurs en phases II et II/III
Plinabuline (NPI-2358) (Nerus Pharma)			Diketopiperazine
Vadimesan (ASA404, DMXAA) (Antisomal/Novartis)	Flavonoïde	Inconnu	Poumon (NPC, 1 ^{re} et 2 ^e lignes) : phases III négatives, développement interrompu

NPC : non à petites cellules.

Interview

gement du QT, dysfonction ventriculaire gauche, etc.), oculaire (troubles de l'acuité visuelle, etc.) et neurologique centrale (confusion, tremblements, etc.). Cette toxicité a diminué avec les VDA de deuxième génération, et a même disparu en association avec la chimiothérapie, vraisemblablement en raison des moindres doses administrées, attestant d'un effet dose-dépendant de ces effets indésirables.

Quelle est l'efficacité anti-tumorale des VDA?

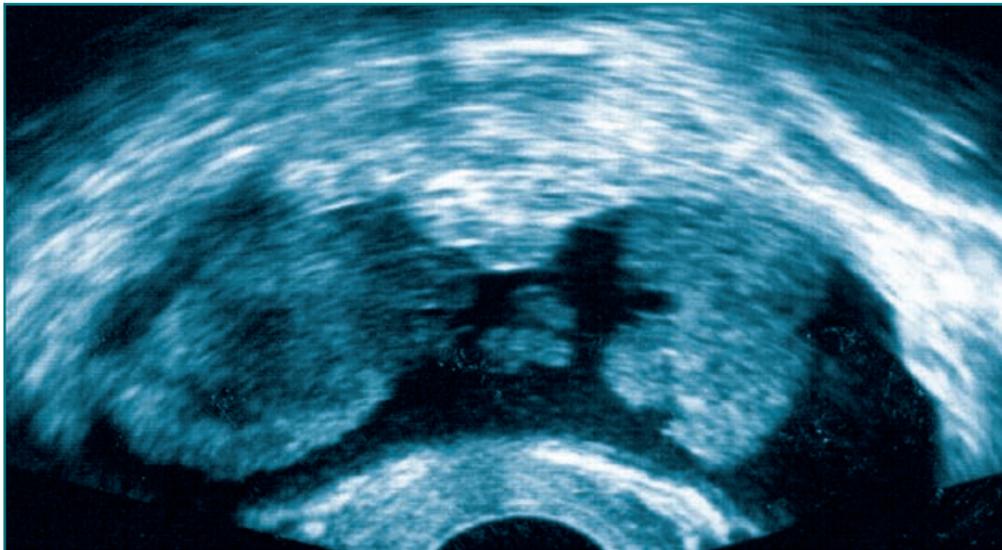
C'est clairement une classe thérapeutique prometteuse. Ainsi, les résultats obtenus avec les VDA de première génération montraient qu'il était possible d'obtenir des réponses tumorales objectives, y compris en monothérapie chez des patients

chimio-réfractaires dans différents types tumoraux (thyroïde, sarcomes, ovaire, poumon). Ultérieurement toutefois, les résultats ont été décevants, non seulement en monothérapie mais aussi et jusqu'à présent en association à la chimiothérapie dans les essais de phase II ou dans le seul essai de phase III (essai ATTRACT-1, cancer du poumon non à petites cellules) rapportés à ce jour. Concernant ce dernier essai, le VDA testé (ASA404), de mécanisme d'action d'ailleurs mystérieux, est peut-être insuffisamment actif, il est également possible qu'il ait été administré à une dose insuffisante.

Comment avancer ?

Sans doute en premier lieu par l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'ef-

ficacité de ces VDA. Pour l'instant, on s'est surtout intéressé à des marqueurs pharmacodynamiques (cellules endothéliales circulantes, échographie de contraste...) plus dépendants des effets produits par les VDA que véritablement prédictifs de leurs effets de remodelage vasculaire induit. En deuxième lieu, il faudra mieux comprendre les mécanismes de résistance tumorale primaire ou d'échappement tumoral aux VDA : hypoxie tumorale incomplète, repopulation tumorale à partir de l'anneau périphérique de cellules tumorales viables et/ou recrutement local de cellules endothéliales progénitrices issues de la moelle osseuse. C'est là que la combinaison VDA – anti-angiogénique pourrait faire sens. D'ores et déjà, des essais de phase I évaluant de telles combinaisons sont en cours.



Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert
• **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
4 numéros par an, Tarif France 40 € Autres tarifs : contacts@jle.com

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 - Commission paritaire : en cours**