

# VEGF

La lettre de l'angiogenèse

Actu

N° 1 • Avril 2006

éditorial

## L'angiogenèse, du rêve à la réalité

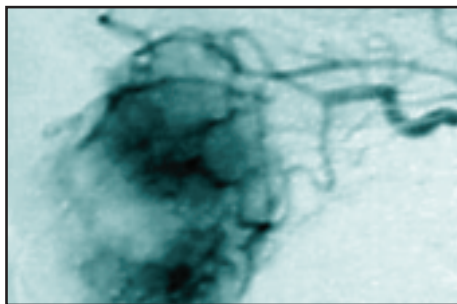
Gérard Tobelem

Hôpital Lariboisière, Institut des Vaisseaux et du Sang, Paris.

L'angiogenèse, c'est-à-dire, la croissance des vaisseaux sanguins, est un processus essentiel du développement embryonnaire et de la réparation tissulaire. Un déséquilibre de ce processus contribue à de nombreuses pathologies malignes, inflammatoires, ischémiques, infectieuses et immunologiques. C'est dire si les avancées cognitives et thérapeutiques dans ce domaine sont devenues un événement majeur en médecine [1].

### Le rêve de Judah Folkman

Tout a commencé en 1971 avec Judah Folkman, le père de l'angiogenèse moderne qui va consacrer toute sa carrière aux recherches sur l'angiogenèse [2]. Au départ, Judah Folkman émet juste une hypothèse. Presque un rêve tant cette hypothèse résulte alors davantage d'une vision que de travaux solidement étayés. Sur la base d'un raisonnement simple - un tissu cancéreux est un tissu comme un autre



qui a besoin de nutriments et d'oxygène véhiculés par les vaisseaux sanguins - Folkman affirme donc que la croissance tumorale et le développement des métastases sont dépendants de l'angiogenèse. Il postule également que la néoangiogenèse tumorale repose sur un « switch angiogénique », événement majeur dans le développement d'une tumeur puisqu'il traduit à la fois la progression d'une tumeur dormante vers un cancer invasif et le changement phénotypique des vaisseaux. Dès lors, inhiber l'angiogenèse apparaît très naturellement comme une nouvelle stratégie thérapeutique anti-cancéreuse qui consiste tout simplement à affamer un cancer en le privant de sa vascularisation. Ainsi Folkman, le pionnier, introduit dès 1971 le premier concept de thérapie ciblée. La cible, en l'occurrence les cellules endothéliales vasculaires, apparaît d'autant plus intéressante que ces cellules considérées comme génétiquement stables seraient donc beaucoup moins sujettes à des mutations susceptibles de leur faire acquérir une résistance.

### Un sujet d'intérêt grandissant

Si pendant toute la décennie 1970-1980, la thématique angiogenèse n'intéresse qu'un petit nombre d'initiés, peu d'équipes en effet

travaillent sur ce sujet, il n'en est pas de même dans les années quatre-vingt et surtout quatre-vingt-dix. Au fur et à mesure que les résultats des travaux s'accumulent et viennent contribuer à renforcer l'hypothèse de Judah Folkman, l'angiogenèse va mobiliser de plus en plus de chercheurs de la communauté scientifique internationale. L'identification de facteurs de croissance angiogéniques comme le FGF2 (ou bFGF) et surtout le VEGF [3] confirment l'existence d'un processus biologique complexe et crucial. Parallèlement, la mise au point de modèles d'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* permettent d'étudier directement ce processus et de commencer à le moduler par des substances pharmacologiques actives avec la découverte d'inhibiteurs sélectifs comme l'angiostatine [4] et l'endostatine [5]. Nous nous rapprochons alors tellement de l'application thérapeutique que les nouveaux espoirs de vaincre le cancer par cette nouvelle stratégie vont même faire trop rapidement la une des grands médias (*New York Times* en 1997 aux Etats-Unis, *Le Monde* en 1998 en France).

### Le triomphe de l'angiogenèse

Mais c'est surtout avec la décennie 2000-2010 que le processus angiogenèse va s'enrichir de la découverte d'un nombre important de nouveaux inhibiteurs et activateurs. Plusieurs inhibiteurs de synthèse chimique ou issus des biotechnologies vont entrer en développement clinique et connaître des premiers résultats encourageants [6]. Enfin, le rêve de Judah Folkman devient même réalité avec la preuve du concept chez l'homme : la première démonstration du bénéfice d'un traitement

### à ne pas manquer

News

Gérard Tobelem  
Les neuropilines, des récepteurs bifonctionnels

page 2

Dossier

Sophie Le Ricousse  
Les cellules endothéliales circulantes comme biomarqueurs de l'angiogenèse et de l'efficacité des thérapies anti-angiogéniques

page 3

Interview

David Malka  
Techniques d'imagerie au cours des traitements anti-angiogéniques

page 8

antiangiogénique dans le cancer. En effet, un anticorps monoclonal anti-VEGF, le bevacizumab, allonge la survie de patients atteints de cancers colorectaux métastasés [7]. L'enregistrement est approuvé par la FDA en février 2004 puis dans la plupart des pays avancés. Ce traitement confirme ainsi le rôle pivot du VEGF dans l'angiogenèse tumorale. Le VEGF, produit par les cellules de la plupart des tumeurs, est diffusible jusque vers les néo-vaisseaux sur lesquels il induit le fameux « switch angiogénique ». Ce premier enregistrement n'est qu'une étape sur le chemin de promesses de la modulation pharmacologique de l'angiogenèse. D'autres vont suivre dans les cancers du rein, du sein, du poumon... L'angiogenèse entre aujourd'hui de plain-pied dans la pratique quotidienne mais de très nombreuses questions restent posées. Par quel mécanisme d'action anti-angiogénique l'inhibition du VEGF est-elle efficace ? Quelles autres cibles de l'angiogenèse seront intéressantes et qu'attendre des molécules en développement ? Quel régime d'administration et quelles combinaisons thérapeutiques optimaliseront l'efficacité ? Quels marqueurs d'efficacité et de tolérance seront pertinents ? Verra-t-on une résistance se développer ?

Voilà quelques-unes des questions que nous aborderons dans cette nouvelle publication périodique « **VEGF Actu** » qui traitera de toute l'actualité de l'angiogenèse. Un domaine nouveau, sans cesse enrichi par de nouvelles données, appelle une information adaptée pour le cancérologue mais aussi tous les spécialistes confrontés à ces nombreuses pathologies dans lesquelles l'angiogenèse est impliquée. « **VEGF Actu** » tentera de répondre à ce besoin d'actualités sur l'angiogenèse. ▲

1. Carmeliet P. *Nature* 2005 ; 438 : 932-6
2. Folkman J. *N. Engl. J. Med.* 1971 ; 285 : 1373-82
3. Plouet J. *EMBO J.* 1989 ; 8 : 3801-6
4. O'Reilly M.S. *Cell* 1994 ; 79 : 315-28
5. O'Reilly MS. *Cell* 1997 ; 88 : 277-85
6. Jain K.R. *Oncology* 2006 ; 3 : 24-38
7. Hurwitz H. *N. Engl. J. Med.* 2004 ; 350 : 2335-42