

Professeur de Médecine, université Claude Bernard de Lyon  
et Directeur scientifique du Cancéropôle Lyon Rhône-Alpes  
Propos recueillis par Catherine Feldman



## « Les anti-angiogéniques sont le fruit d'un transfert de connaissances de la biologie fondamentale à la clinique »

Depuis plus de quinze ans, le professeur Jean-Yves Blay s'intéresse de près à la dimension immunologique des cancers et étudie en particulier les rapports entre le micro-environnement tumoral et les cellules malignes. Il poursuit aujourd'hui ses activités de recherche dans le domaine de l'angiogenèse, en parallèle à une activité clinique de cancérologue.

### Qu'est-ce qui vous a conduit à vous intéresser à ce sujet spécifique de l'anti-angiogenèse ?

**Jean-Yves Blay** : Le tissu cancéreux comporte deux principaux composants, les cellules cancéreuses et le stroma, tissu nourricier et de soutien des cellules tumorales. Comme cancérologue et immunologiste, j'ai particulièrement étudié les interactions entre les cellules tumorales et stromales, qui s'avèrent jouer un rôle important dans les phénomènes de croissance et de dissémination tumorales. Il apparaît notamment clair désormais que les cellules tumorales produisent des facteurs de croissance des vaisseaux sanguins qui attirent les cellules endothéliales ; elles contribuent à la construction puis à la stabilisation de néovaisseaux. Parmi ces facteurs, VEGF, PDGF, FGF basiques. La mise en place et le maintien de ces vaisseaux requièrent la production continue de ces facteurs de croissance par les cellules tumorales. Cette production est largement sous le contrôle de l'hypoxie tumorale, via l'expression de facteurs de transcription, comme HIF1a, dont l'expression est contrôlée par la pression partielle en oxygène. Les cellules du système immunitaires contribuent également à la progression tumorale au sein du stroma, via la production de ces mêmes facteurs de croissance, de métalloprotéases matricielles, mais aussi possiblement via l'utilisation détournée de ligands du système immunitaire par les cellules tumorales (chimiokines, IL-6, M-CSF...).

### Quelles sont les perspectives thérapeutiques dans le domaine de l'anti-angiogenèse ?

**Jean-Yves Blay** : Aujourd'hui, deux grandes familles de molécules sont considérées comme des traitements anti-angiogéniques. Les premières sont des anticorps monoclonaux, agissant soit contre le VEGF, facteur clé de l'angiogenèse tumorale, soit en se fixant sur le récepteur spécifique du VEGF

(VEGF-R), situé sur les cellules endothéliales. Seul, le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, est actuellement commercialisé. Les inhibiteurs des récepteurs tyrosines kinases de ces facteurs angiogéniques ont un mécanisme d'action différent. Ils bloquent la fixation de l'ATP sur la portion intracytosolique de la kinase, empêchant ainsi la phosphorylation des cibles moléculaires en aval. Certains de ces inhibiteurs sont spécifiques de un, deux, ou trois des récepteurs du VEGF ; la plupart cible en fait plusieurs RTK associés, tels que PDGFR, KIT...

D'autres catégories de molécules en sont à un stade moins avancé de développement et sont en cours d'expérimentation clinique. Il s'agit par exemple de molécules destinées à empêcher l'adhésion des cellules endothéliales comme des inhibiteurs des intégrines alpha v bêta3. Ils vont empêcher l'interaction des cellules endothéliales avec certaines des protéines de la matrice, et bloquer ainsi leur prolifération ou leur maintien.

### L'avenir de l'anti-angiogenèse repose-t-il sur la combinaison de ces différentes molécules ?

**Jean-Yves Blay** : Sur le plan théorique, on pourrait imaginer une association entre une molécule anti-VEGF et des molécules inhibitrices de la tyrosine kinase, par exemple, car les mécanismes d'action sont différents. Cette approche n'est pas illogique compte tenu de la promiscuité de plusieurs des inhibiteurs sur d'autres catégories de récepteurs. Mais, actuellement, nous ne disposons pas encore d'études évaluant la combinaison de ces deux types de molécules par rapport à une utilisation en monothérapie.

### Quelles sont les particularités des études réalisées avec les anti-angiogéniques ?

**Jean-Yves Blay** : Les critères de jugement de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique

ne sont pas les mêmes que ceux utilisés pour une chimiothérapie classique, en raison de leur mode d'action différent. On s'attendrait à ce que les anti-angiogéniques exercent avant tout une activité cytostatique ; ils n'ont pas nécessairement pour vocation de faire régresser le cancer et leur efficacité peut se traduire par une stabilité prolongée de celui-ci. De ce fait, les critères RECIST traditionnellement utilisés pour apprécier l'activité antitumorale d'un traitement sont souvent pris en défaut. A titre expérimental, on a cherché à évaluer l'effet anti-angiogénique, à l'aide de la réalisation d'IRM avec injection de produit de contraste, permettant ainsi de juger de la fonctionnalité et/ou de la perméabilité du réseau vasculaire néoformé (captation précoce du produit de contraste) ou du PET Scan (captation du fluor désoxyglucose par les cellules tumorales), et on s'attend à ce qu'elle soit réduite à la faveur de la destruction de la néovascularisation tumorale. Le choix de ces examens et leur pertinence pour l'évaluation de l'activité antitumorale sont en cours d'évaluation.

### Considérez-vous que ces traitements soient révolutionnaires ?

**Jean-Yves Blay** : Ces nouveaux traitements sont le fruit de nombreuses années de recherche consacrées à l'étude du rôle quasi obligatoire de la mise en place de néovaisseaux tumoraux pour la croissance tumorale, à l'identification des facteurs de croissance impliqués dans leur mise en place, notamment le VEGF et ses récepteurs. Elles se fondent sur un nouveau concept, identifiant un processus spécifique, l'angiogenèse, essentiel à la croissance de la majorité sinon de toutes les tumeurs. En ce sens, ces molécules sont particulièrement originales dans leur mode d'action, innovantes et révolutionnaires dans leur modalité d'efficacité clinique. Elles sont le fruit d'un transfert de connaissances biologiques fondamentales à la clinique. On identifie cependant actuellement

des modes de croissance indépendants de l'angiogenèse dans certains modèles tumoraux, par exemple des carcinomes du sein. Il est probable que l'on a encore beaucoup à apprendre et à attendre de ces molécules, surtout dans une utilisation à un stade beaucoup plus précoce de la maladie cancéreuse. Une des grandes perspectives serait de pouvoir les inclure très tôt dans le protocole thérapeutique, en situation adjuvante. Cette approche est en cours d'évaluation ou en discussion, notamment dans les cancers du sein et digestifs.

### **Sont-ils a priori destinés à traiter plus spécifiquement certains cancers ?**

**Jean-Yves Blay :** Du fait de leur mode d'action, il n'y a pas de raison que ces molécules aient des effets différents selon le type de cancer mais l'identification récente de modes de croissance indépendants de l'angiogenèse va peut-être remettre en question cette réponse théorique. Actuellement, ils sont indi-

qués, selon les critères définis par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de certaines tumeurs, celles pour lesquelles des études ont été réalisées et démontrent une amélioration de la survie.

A l'heure actuelle, il s'agit surtout du cancer métastatique colorectal, du cancer du rein, des GIST (*gastrointestinal stromal tumors*), des cancers bronchiques et des cancers du sein en phase avancée. Récemment, des données encourageantes dans les cancers du sein et du poumon métastasés ont été obtenues. Ces médicaments peuvent être utilisés seuls (bevacizumab ou sunibutid), par exemple, dans le cancer du rein ou dans le GIST. Pour des tumeurs chimiosensibles, ils sont le plus souvent explorés en combinaison avec des cytotoxiques (taxane pour le cancer du sein, schémas FOLFOX ou FOLFIRI pour le cancer colorectal). Une amélioration de la survie globale a été retrouvée avec le bevacizumab dans plusieurs essais de phase III, dans les cancers colorectaux métastatiques, les adénocarcinomes du sein métastatique, le carci-

nome bronchique non à petites cellules, avec le sunitinib dans les GIST réfractaires à l'imatinib.

### **Quels sont les profils des patients qui en bénéficient aujourd'hui ?**

**Jean-Yves Blay :** Comme pour tout traitement mis récemment au point en cancérologie, on utilise idéalement d'abord ces traitements chez des patients très sélectionnés, jeunes, en bon état général (PS < 2) et sans autre comorbidité. Cela est d'autant plus nécessaire que leur mode d'action explique aussi le fait que les effets secondaires auxquels ils exposent sont très différents de ceux des anticancéreux habituels. Il s'agit notamment de problèmes vasculaires comme une hypertension artérielle le plus souvent contrôlable avec des médicaments antihypertenseurs. L'HTA concernerait 20 à 30 % des personnes en cours de traitement. Beaucoup plus rarement, des patients présentent des thromboses vasculaires, des phénomènes hémorragiques ou des perforations digestives. ▲