

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

## Aflibercept : la phase I enfin publiée

Nous avons eu des données présentées à différents congrès depuis quelques années concernant cette protéine recombinante comprenant le second domaine du VEGF-R1 associé au troisième domaine du VEGF-R2 eux-mêmes liés au fragment Fc d'une immunoglobuline G ; une nouvelle classe thérapeutique d'anti-angiogéniques ciblant le VEGF par l'intermédiaire d'un leurre. Quarante-sept patients multitraités pour des tumeurs solides ou hématologiques ont été inclus dans un essai de phase I évaluant la DMT du traitement administré toutes les deux semaines en monothérapie ainsi que les données pharmacologiques, pharmacocinétiques, le dosage du VEGF lié à l'aflibercept et l'aflibercept libre. Par ailleurs une étude en IRM dynamique de contraste a été associée afin d'évaluer l'effet biologique de la molécule. La DMT est de 7 mg/kg/2 sem avec une toxicité limitante liée à une protéinurie et des ulcérations rectales. La dose recommandée pour les essais de phase II en monothérapie est de 4 mg/kg/2 sem même si sur les trois réponses objectives constatées (critères RECIST) deux l'ont été aux doses de 7 mg/kg/2 sem et une à 3 mg/kg/2 sem. Il ne semble toutefois pas y avoir de différences entre ce qui concerne les taux de VEGF liés à l'aflibercept à partir de la dose de 2 mg/kg/2 sem mais l'IRM dynamique de contraste suggère un possible effet-dose... Décidément il est temps de se concentrer fortement sur la prédiction...

## $\alpha_v\beta_3$ : la cible pro ou anti-angiogénique ?

Vous la connaissez, vous la croisez régulièrement dans les différents travaux ayant pour objet les processus métastatiques et l'angiogenèse : l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  ressort depuis des années comme l'un des paramètres clés du « homing », de la croissance tumorale et de l'angiogenèse. L'équipe de Felding-Habermann du Scripps Research Institute en Californie rapporte la démonstra-

tion du rôle primordial de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  dans l'initiation de la croissance tumorale au sein du cerveau, mais également le recrutement vasculaire en maintenant une surrégulation du VEGF dans des conditions normoxiques, alors qu'en cas d'inactivation d' $\alpha_v\beta_3$  l'expression du VEGF est liée à l'hypoxie [1]... Le lien entre  $\alpha_v\beta_3$  et l'expression du VEGF pourrait être la protéine 4E-BP1 qui de ce fait devient une cible privilégiée des traitements anti-angiogéniques dans le processus métastatique cérébral.

On se rappellera de l'article récent « franco-britannique » publié dans *Nature medicine* et explorant l'impact clinique d'inhibiteurs des intégrines  $\alpha_v\beta_3$  et  $\alpha_v\beta_5$  [2]. En effet, si les premiers résultats d'inhibiteurs des intégrines  $\alpha_v\beta_3$  et  $\alpha_v\beta_5$  sont peu impressionnants en ce qui concerne leur effet anti-angiogénique, cette équipe vient de démontrer qu'une dose faible de ces inhibiteurs (*RGD-mimetics*) peut paradoxalement entraîner une croissance tumorale en stimulant l'angiogenèse médiée par le VEGF. Le mécanisme semble être lié à une modification de l'interaction entre  $\alpha_v\beta_3$  et le VEGF-R2 induisant une sensibilité accrue des cellules endothéliales au VEGF. Il apparaît de plus en plus évident, vu l'importance des mécanismes d'angiogenèse au sein de l'organisme, que les acteurs clés de sa régulation ont des effets plus complexes avec de probables systèmes d'autorégulation faisant penser aux mécanismes de régulation endocrines au sein de l'organisme. Le ying et le yang en quelque sorte.

### Références

1. Lorget M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10666-71.
2. Reynolds AR, et al. *Nat Med* 2009 ; 15 : 392-400.

