

VEGF

La lettre de l'angiogenèse

Actu

N° 13
Février 2009

Il était une fois le VEGF

Professeur Gérard Tobelem

Institut des Vaisseaux et du Sang, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Inserm U965, Paris



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

Le VEGF a 20 ans. L'âge de la maturité. L'âge de la vie devant soi, de tous les possibles encore inexploités. L'âge de toutes les questions !

Quelle formidable histoire que ce facteur a, depuis sa découverte en 1989, contribué à inscrire dans l'épopée de l'angiogenèse. Une avancée scientifique hors du commun qui a changé la face de la médecine ! Et du sort de millions de malades.

VEGF *Actu* et son partenaire, les laboratoires Roche, se devaient de célébrer cet événement à la hauteur de sa portée. Fêter la découverte d'un facteur héroïque : le VEGF. Avec solennité et visibilité, en mettant à l'honneur ceux qui ont été à l'origine de cette avancée scientifique déterminante. L'Institut des Vaisseaux et du Sang s'y associe pleinement en mémoire de Jean Plouët, un des acteurs de cette épopée.

En effet, comme toujours, c'est d'abord dans l'esprit et l'intelligence des hommes que se fondent la découverte et l'innovation. Peu nombreux au début de cette histoire : ces hommes sont des pionniers qu'il faut saluer. Ils ont ouvert la voie au progrès par la pertinence et l'acuité de leur capacité d'observation, leur imagination créatrice et leur obstination dans le travail et la rigueur de l'expérimentation. Grâce à eux, des « faces nord », comme nous l'avons déjà souligné

dans *VEGF Actu*, sont aujourd'hui à notre portée et de nombreux possibles sont encore à venir.

Un visionnaire : Judah Folkman

Qui aurait pu prédire que les premiers travaux de Judah Folkman publiés en 1971 dans le *Journal of Experimental Medicine* [1], rapidement suivis d'une hypothèse qu'il formula sur les implications thérapeutiques



Judah Folkman.

anti-angiogéniques dans le *New England of Medicine* [2] allaient connaître un tel développement ? Qui aurait pu prédire que cette vision se traduirait 35 ans plus tard par des médicaments aujourd'hui incontournables dans la pratique quotidienne des médecins ? Bien peu. Si bien que pendant plus d'une décennie seuls quelques initiés vont se pencher sur ce nouveau domaine naissant : l'angiogenèse tumorale. Durant toutes les années 1970 et même de la première moitié des années 1980, l'angiogenèse tumorale n'attire pas des foules de chercheurs.

Et pourtant dès 1971, sur des bases expérimentales, il faut bien le dire, peu robustes, établies par des technologies rudimentaires Folkman avait tout prévu ou presque. C'est comme si ce visionnaire de Folkman avait fait un rêve prémonitoire.

Un concept simple en est à l'origine : le tissu cancéreux est un tissu comme un autre qui a besoin de nutriments et d'oxygène véhiculés par les vaisseaux sanguins. Dès lors ses assertions sont les suivantes :

- la croissance tumorale et le développement de métastases sont dépendants de l'angiogenèse ;

- la néoangiogenèse tumorale résulte d'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 ;

- l'inhibition de l'angiogenèse et notamment de ce « switch » apparaît très naturellement comme une nouvelle stratégie thérapeutique anticancéreuse qui consiste tout simplement à affamer le cancer en le privant de sa vascularisation et donc à l'affaiblir.

Cette nouvelle stratégie thérapeutique ouvre l'ère des premières thérapeutiques ciblées qui ne se développeront que deux décennies plus tard.

À l'origine de la néoangiogenèse tumorale, Folkman identifie un facteur : le

Tumor Angiogenesis Factor ou TAF [1]. Certes en 1971, il ne l'a ni vraiment purifié, ni caractérisé au plan moléculaire, il ne s'agit alors que d'une « soupe » mais il a pu lui rattacher une propriété fondamentale : le TAF est un facteur soluble et surtout diffusible (y compris à travers une membrane de millipore), mitogène pour l'endothélium capillaire. L'ancêtre de notre facteur héroïque est né ! Il annonce une descendance particulièrement féconde en découvertes. Cette propriété fondamentale de diffusion va jouer un rôle déterminant, elle incitera près de 20 ans plus tard une autre génération de chercheurs à trouver coût que coût le fameux facteur de croissance diffusible des cellules vasculaires endothéliales.

Le premier baptême : l'hyperperméabilité de Harold Dvorak

C'est alors que notre épopée va prendre une tangente que les voies de la recherche souvent imprévisibles réservent en surprise. Encore faut-il ne pas hésiter à les explorer. C'est ce que firent en 1983, Donald Senger et Harold Dvorak [3] : ils découvrent que des cellules tumorales sécrètent un facteur de perméabilité vasculaire diffusible responsable de l'accumulation de liquide d'ascite. Harold Dvorak va persévérer avec son équipe, ses travaux sur ce facteur qu'il dénomme *Vascular Permeability Factor* (VPF) vont se poursuivre. En 1986, il montre que ce VPF est sécrété par toute une variété de lignées de cellules tumorales humaines ou de rongeurs [4]. Il s'agit donc d'un facteur hautement conservé, ce qui laisse présager de l'importance biologique du facteur en question. Le VPF est purifié, c'est une protéine dont le poids moléculaire est estimé à 34 -42 kD, il est capable de se lier à l'héparine.

Seule cette propriété d'augmentation de perméabilité vasculaire est alors rappor-



Harold Dvorak.

tée, elle est démontrée grâce à une technique simple encore utilisée de nos jours, le test de Miles au bleu Evans dont l'extravasation cutanée peut être quantifiée. Le VPF augmente la perméabilité des microvaisseaux, notamment des veinules post-capillaires et des petites veines. Il est un des plus puissants agents perméabilisant vasculaire, 1 nmol/L de VPF est 50 000 fois plus actif dans le test de Miles que l'histamine. Ce qui n'est pas rien ! Le VPF est hyperpuissant. C'est un formidable ouvreur de fenestrations dans l'endothélium qui laisse passer des fluides dans et autour de la tumeur et qui contribue ainsi à l'augmentation de la pression interstitielle intratumorale.

Six années avant le VEGF, le VPF qui n'en est qu'une facette, « un VEGF dont seule une partie de ses propriétés est reconnue », est un formidable annonciateur des effets secondaires que les thérapeutiques nouvelles anti-VEGF nous feront découvrir 20 ans plus tard avec notamment l'hyperpression artérielle et la protéinurie. L'hyperperméabilité éclairera une autre pathologie, la pré-éclampsie, qui verra ainsi dans les années 2000 son mécanisme élucidé : une

libération excessive de récepteur soluble piège le VPF/VEGF et induit un dysfonctionnement vasculaire placentaire-maternel avec hypertension et protéinurie [5].

Il n'y a aucun doute le VPF semble destiné à un avenir prometteur. Il le sera et il sera multiple ! Et sous un nouveau nom.

Un deuxième baptême et une confirmation : le VEGF, un même facteur majeur aux noms multiples : Harold, Napoleone, Jean et les autres...

1989, année dont nous célébrons le 20^e anniversaire sera particulièrement riche en découvertes. À San Francisco, deux jeunes post-doc, l'un américain en stage dans la « encore jeune » biotech Genentech, Napoleone Ferrara et l'autre français, Jean Plouët travaillent séparément mais pas très loin l'un de l'autre sur un projet très proche puisqu'il consiste à identifier un facteur diffusible de croissance vasculaire. De cette proximité une amitié se liera entre ces deux chercheurs, elle perdurera jusqu'à la disparition brutale de Jean en mai 2008.

Vers cette fin des années 1980, déjà plusieurs facteurs ont pu être reconnus comme doués d'activité angiogénique et notamment les facteurs appelés bFGF et aFGF. Mais un doute plane sur leur véritable implication *in vivo* en situation de néoangiogenèse tumorale : ils ne sont pas ou peu diffusibles. Or la constatation initiale de Folkman sur le caractère diffusible de l'activité angiogénique de son TAF ne s'est pas démentie. Nos jeunes chercheurs s'accrochent à cette assertion et partent à la quête d'un facteur susceptible d'être sécrété pour agir à distance. Ils vont le trouver, ils ne seront pas les seuls !

Napoleone Ferrara, dans un premier article paru en juin 1989 [6], isole un facteur de croissance pour l'endothélium vasculaire à partir du milieu conditionné de cellules folliculaires d'hypophyse bovine.

Purifié, notamment grâce à sa capacité à se lier à l'héparine, caractérisé comme une protéine cationique, stable à la chaleur et l'acide, d'un poids moléculaire de 45 kD en condition non réduite et de 23 kD en condition réduite, ce facteur est baptisé *Vascular Endothelium Growth Factor* ou VEGF, nom que notre facteur héroïque adoptera définitivement malgré les autres appellations que l'on va encore lui donner pour quelque temps. Si Dvorak s'était focalisé sur l'activité de perméabilité vasculaire, Ferrara concentre l'étude des fonctions du « nouveau facteur » qu'il vient de découvrir au prisme de facteur de croissance. N'est-ce pas un facteur de croissance vasculaire qu'il cherchait ? Il montre ainsi que le VEGF, facteur diffusible, est indiscutablement mitogène pour les cellules endothéliales à une concentration aussi faible que 1 ng/mL. Il s'agit vraiment d'un facteur de croissance spécifique aux cellules endothéliales puisque son activité s'exerce seulement sur ces cellules cibles. En cette même année 1989, Ferrara complétera son avancée en publiant très vite un deuxième article sur son travail [7] dans *Science*. Ce travail préfigure la



Napoleone Ferrara.



Jean Plouët.

complexité moléculaire de la famille des VEGF puisque le clonage fait apparaître plusieurs isoformes de poids moléculaires différents. Trois au moins sont d'emblée reconnus : les isoformes 121, 165 et 189. Par des technologies plus robustes, le caractère diffusible de cette protéine sécrétée est confirmé, son activité angiogénique *in vivo* et *in vitro* est démontrée. Les dés sont jetés et Ferrara fait donc un double six : tout semble indiquer qu'il est le premier découvreur du facteur de croissance des cellules endothéliales que le monde scientifique attendait.

Pas si simple ! Dans ce même numéro de *Science* juste après l'article de Ferrara, la rédaction de cette prestigieuse revue scientifique a décidé d'y accoler un autre travail signé par l'équipe de Daniel Connolly [8] qui clone et séquence le VPF. Cette protéine découverte par Harold Dvorak y est décrite comme un polypeptide de 189 acides aminés présentant comme le VEGF des homologies avec la chaîne B du PDGF (un autre facteur de croissance). Il faut se rendre à l'évidence : la comparaison des séquences du VEGF et du VPF fait rajouter en notes à la fin des deux articles que VPF et VEGF sont un seul et même facteur. C'est alors qu'une troisième équipe, celle de Denis Gospodarowicz, dans laquelle travaillait Jean Plouët publie au même moment dans *The EMBO Journal* [9] l'identification d'un facteur de croissance des

cellules endothéliales. Il s'agit d'une protéine homodimère de deux chaînes de 23 kD, se liant à l'héparine, puissant mitogène pour plusieurs variétés de cellules endothéliales humaines ou d'autres espèces, sans activité sur des cellules non endothéliales. Il est angiogénique sur la membrane chorio-allantoïque de poulet. Jean Plouët baptise son facteur angiogénique du nom de vasculotropine (VAS). L'histoire se précise et dès cette année 1989, année de naissance du VEGF, VPF et VAS ne sont ni ses cousins ni même ses petits frères mais bien des pseudonymes pour un seul et même facteur. L'appellation VEGF va être consacrée, le VEGF est définitivement reconnu comme un facteur spécifique majeur de la croissance des cellules endothéliales et de l'angiogénèse.

Une jeunesse brillante, un formidable avenir !

Très vite les publications sur le VEGF se multiplient, tout le domaine de l'angiogénèse va connaître une formidable explosion de travaux jusqu'à nos jours. Les technologies de biologie moléculaire et cellulaire s'affinent, les modèles d'étude de l'angiogénèse *in vitro* comme *in vivo* se multiplient, la modulation pharmacologique apporte les toutes premières pierres aux preuves du concept. L'anti-angiogénèse comme nouvelle stratégie thérapeutique du cancer se précise. Le nombre d'équipes déployant leurs efforts sur cet objectif croît de façon considérable. Les pionniers, au premier rang desquels Judah Folkman infatigable débroussailleur de pistes nouvelles, redoublent leurs efforts. L'angiogénèse a définitivement conquis ses lettres de noblesse et une place de choix dans le concert scientifique. Ainsi en 2009 la base PubMed signale près de 30 000 articles sur l'angiogénèse !

Dès le début des années 1990 la complexité du VEGF pointe, si bien que



Structure 3D du VEGF-A.

notre facteur héroïque va voir progressivement sa famille s'agrandir d'isoformes tout d'abord (isoformes 206, 189, 165 et 121, sans compter d'autres polypeptides de clivage) puis d'autres membres (revue dans [10]) : à côté du VEGF initial qu'il faut précisément appeler VEGF-A, d'autres sont bientôt découverts les VEGF-B, -C, et -D. Très naturellement les recherches vont se concentrer sur l'identification du ou des récepteurs du VEGF. Dans un travail que nous avons fait avec Jean Plouët, dès son retour des États-Unis en 1990, et András Bikfalvi [11] nous publions en 1991 que le VEGF/VAS se lie à deux classes de sites de haute affinité. Ces sites seront rapidement précisés. En fait les récepteurs du VEGF sont des récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinase. Trois au final seront découverts (revue dans [10]) : 1) VEGFR-1 lie VEGF-A et -B mais aussi un autre facteur voisin le *Placental Growth Factor* (PlGF) ; 2) VEGFR-2 lie VEGF-A et des formes clivées de VEGF-C et -D ; 3) VEGFR-3 seulement exprimé par les cellules endothéliales lymphatiques lie VEGF-C et -D. Les voies de signalisation de ces récepteurs

sont décrites ainsi que les fonctions biologiques de chacun des VEGF. Le couple R-1/VEGF-A, -B, PlGF signale la voie de la phospholipase C γ et de la PI-3 kinase et induit la migration des cellules endothéliales. Le couple R-2/VEGF-A signale la voie MAPK et Akt et induit la prolifération des cellules endothéliales ainsi que le maintien de leur survie, et régit la perméabilité vasculaire. Le couple R-3/VEGF-C et -D induit la lymphangiogénèse.

Tous les acteurs et leurs actions sont donc campés, il reste à confirmer la preuve du concept selon lequel le VEGF est le facteur clé de la néoangiogénèse tumorale et que son inhibition peut contribuer à réduire la croissance d'une tumeur.

La preuve du concept : de la souris à l'homme

Cette preuve ne tarde pas à venir. Ferrara et son équipe vont y contribuer de façon déterminante. En 1993 pour la première fois [12], ils montrent qu'un anticorps neutralisant anti-VEGF bloque la croissance tumorale dans un modèle murin.

Des lignées cellulaires de rhabdomyosarcome, de glioblastome et de leiomyosarcome humains greffées chez des souris nude traitées par un anticorps monoclonal murin neutralisant anti-VEGF voient leur croissance inhibée. Cette inhibition est bien la conséquence de l'effet anti-VEGF dans la mesure où l'anticorps n'avait montré aucun effet sur la croissance de ces lignées tumorales *in vitro*. En revanche, la densité vasculaire des greffes tumorales était très diminuée. Une étape cruciale est donc franchie avec cette première démonstration *in vivo* qu'une inhibition du VEGF et partant de la néoangiogenèse tumorale a un effet de blocage de la croissance de tumeurs.

Les autres démonstrations dans des modèles très variés viendront confirmer ces faits. Les nombreuses observations de recherche clinique faisant état d'une expression

de VEGF par les cellules tumorales de plusieurs types de cancers chez l'homme et du mauvais pronostic associé aux expressions les plus importantes laissent entrevoir que chez l'homme aussi la neutralisation du VEGF pourrait induire une régression des cancers.

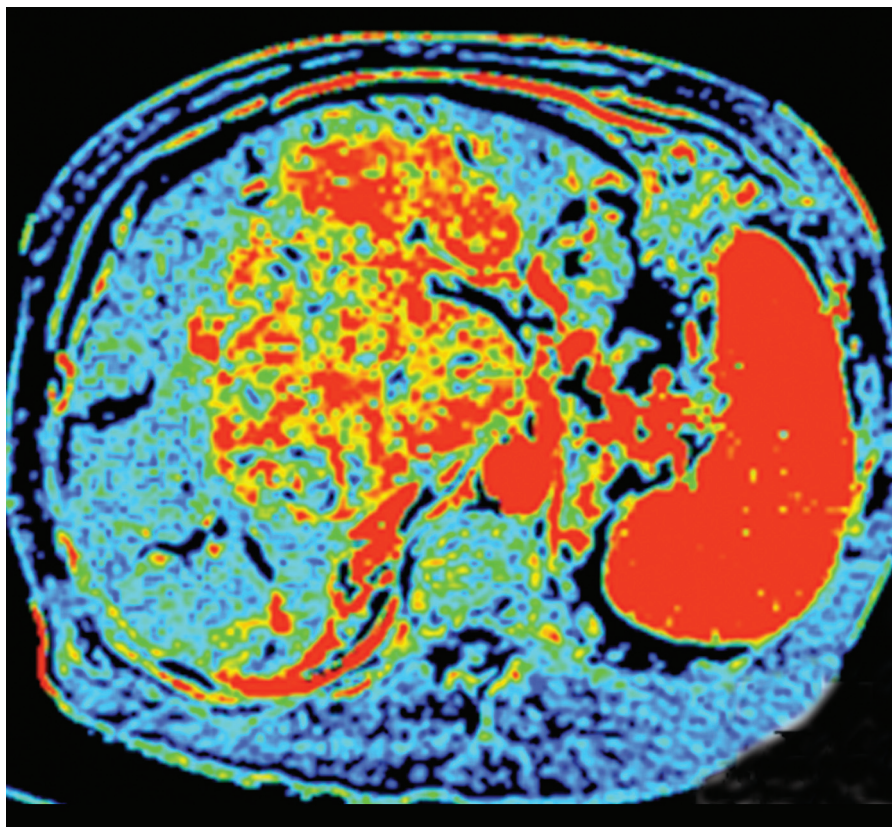
Il ne reste plus qu'à franchir le pas. À cette fin il faut mettre au point un anticorps anti-VEGF humain tolérable chez l'homme, c'est-à-dire « humanisé » afin de ne pas engendrer de réaction immunoallergique. Ferrara va s'y atteler. Pour l'époque il s'agit d'une technologie délicate, avec son équipe il y parvint en 1997 [13], l'anticorps murin de 1993 qui avait fait la preuve de son efficacité sur la vascularisation des lignées tumorales humaines [12] est « humanisé » c'est-à-dire enfin prêt pour préparer un développement clinique chez l'homme.

Le triomphe de l'anti-angiogenèse : le temps des premiers succès, le temps des premières questions

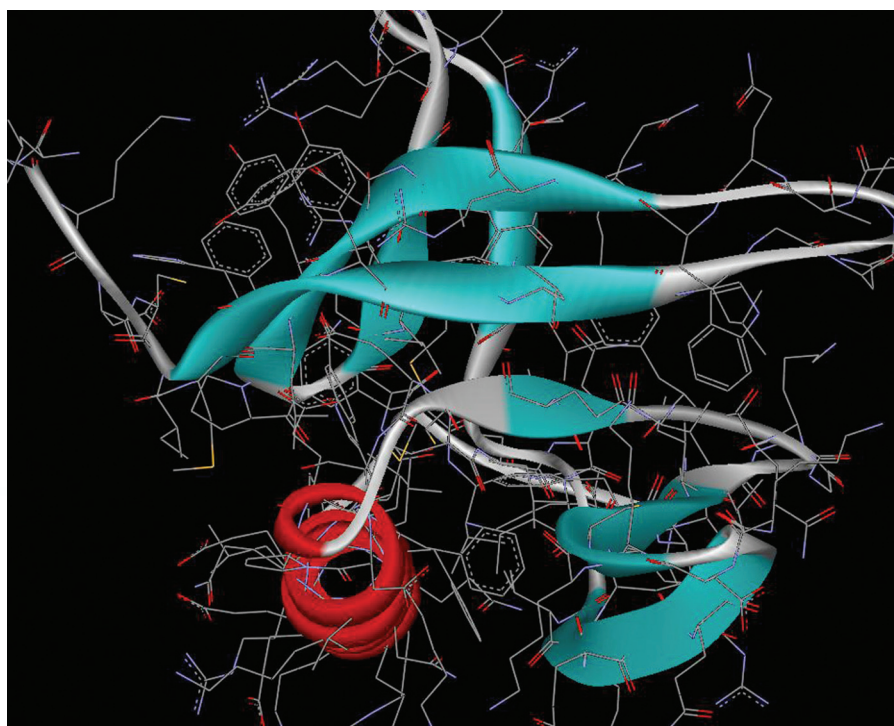
Il faudra moins de 7 ans pour que cet anticorps humanisé devenu le bevacizumab bénéficie de son premier enregistrement par la FDA dans le traitement 1^{re} ligne des cancers colorectaux métastasés en combinaison avec des protocoles de chimiothérapie comprenant du 5FU. L'allongement de la survie des malades concernés par cette indication est grâce au bevacizumab une avancée alors jamais atteinte. Le rêve de Folkman devient réalité, une nouvelle stratégie thérapeutique s'invite dans la prise en charge des malades cancéreux.

L'enregistrement sera rapidement confirmé dans de nombreux autres pays et notamment en Europe. D'autres indications qui sont le fruit d'un programme ambitieux de développement clinique vont élargir le champ d'action du bevacizumab. D'autres cancers vont pouvoir bénéficier des traitements anti-angiogéniques et pas des moindres : le poumon, le sein, et que dire du cancer du rein, terrible cancer où presque tout avait été essayé sans succès. Des « faces nord » sont attaquées : le cancer du pancréas, les tumeurs indifférenciées de la thyroïde, les gliomes...

Les esprits chagrins diront certes que les bénéfices sont encore bien maigres, quelques semaines, quelques mois au mieux. Ils iront même jusqu'à s'interroger sur le rapport bénéfice/risque ou sur le rapport bénéfice/coût. Ces questions n'ont jamais été un frein aux multiples essais thérapeutiques dans les hémopathies malignes pour les hématologues dans les années 1960 et 1970. Rappelons-nous, il y a moins de 30 ans, 70 % des enfants leucémiques mourraient ! Semaines après semaines de survie gagnée, mois après mois, années après années, et 70 % aujourd'hui guérissent ! Donner du temps de survie aux malades pour donner la chance



Scanner de perfusion d'un carcinome hépatocellulaire.



Récepteur de type tyrosine-kinase.

à leurs propres défenses immunitaires d'éliminer le maximum de cellules malignes et pourquoi pas de tuer la dernière cellule.

De façon heureuse, l'arsenal anti-angiogénique se complète aujourd'hui par d'autres molécules anti-VEGF (VEGF-Trap, VEGF-AS, autres anticorps monoclonaux, haptamères...) ou antirécepteurs inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, vatalanib...) dont certains ont déjà reçu des enregistrements. D'autres classes de produits à l'étude comme les *vascular disrupting agents* connaîtront peut-être le même succès. De très nombreuses autres molécules sont en développement préclinique ou clinique. On ne peut que s'en réjouir.

Bien évidemment de nombreuses questions restent posées par les traitements anti-angiogéniques. Ces questions, il ne s'agit pas de les éluder, les réponses que les promoteurs d'essais et les investigateurs pourront y apporter contribueront au progrès de demain pour améliorer encore



Donald McDonald.

davantage les traitements des malades cancéreux.

Elles portent sur les schémas thérapeutiques d'administration : posologies optimales ; combinaison avec des chimiothérapies, la radiothérapie ou d'autres anti-angiogéniques, en même temps, avant ou après, combien d'heures ou combien de jours ; durée du traitement, courte ou prolongée jusqu'à progression, adjuvant, néoadjuvant. Quel est le risque de rebond néoangiogénique et donc tumoral après arrêt d'un

traitement anti-angiogénique ? Ce risque n'est pas à négliger, Donald McDonald et son équipe [14] en ont fait la preuve.

Les questions portent aussi sur la tolérance et les effets secondaires. C'est là qu'on retrouve la propriété VPF du VEGF et c'est là que l'on s'aperçoit que ce facteur est un régulateur important de la pression artérielle puisque son inhibition s'accompagne dans près de 30 % des cas d'hypertension artérielle que les cancérologues ont dû apprendre à gérer. Que seront au long terme les effets sur la vascularisation normale ? Une vraie question sans réponse aujourd'hui. Comme on peut s'interroger de la valeur prédictive de l'hypertension sur la réponse au traitement anti-angiogénique [15] : a-t-on là un marqueur d'efficacité vasculaire ? Ces effets secondaires portent aussi sur les risques de saignement voire de perforation selon les localisations de la tumeur. Enfin l'âge est-il un facteur de risque supplémentaire ?

D'autres concernent enfin les marqueurs de suivi d'efficacité, les fameux « surrogate ». L'imagerie notamment fonctionnelle a fait des progrès spectaculaires ces dernières années, elle a dû s'adapter et savoir interpréter des images de tumeurs qui sous l'effet des anti-angiogéniques ne sont plus que des fantômes. Que reste-t-il en leur cœur ? De la nécrose ou des cellules tumorales dormantes voire devenues résistantes à l'anti-angiogénèse ? La biologie progresse mais elle peine encore à nous informer sur l'efficacité d'un traitement. Et pourtant le temps viendra où seuls les malades parfaitement identifiés comme potentiels bénéficiaires d'un traitement anti-angiogénique pourront être traités. Une fois franchie, cette étape sera cruciale pour amplifier les effets bénéfiques.

De multiples autres questions peuvent être posées, le domaine est si riche en interrogations et en hypothèses non encore explorées ! Depuis 20 ans notre héros, le VEGF, a tenu ses promesses de sa découverte aux applications thérapeutiques dont je n'aurai

évoqué que le cancer, alors que bien d'autres pathologies sont concernées par ce facteur, notamment en ophtalmologie. Le VEGF est un des héros de l'épopée de l'angiogenèse. Parions que les vingt prochaines années seront encore plus riches d'avancées des connaissances, d'innovations et de progrès thérapeutiques.

Une célébration digne du VEGF

Pour célébrer les 20 ans de ce facteur hors du commun, Roche en partenariat avec l'Institut des Vaisseaux et du Sang organise les 27 et 28 mars 2009 à Paris un symposium : « VEGF : de la découverte aux

apports thérapeutiques ». L'histoire du VEGF y sera retracée par ses découvreurs Napoleone Ferrara et Harold Dvorak. Ce sera l'occasion de nous remémorer que Jean Plouët faisait partie de ces pionniers. Donald McDonald exposera ses derniers travaux sur les vaisseaux tumoraux. Enfin on tirera les leçons des grands essais thérapeutiques avec les anti-angiogéniques. Ce symposium permettra en outre dans le cadre d'ateliers d'aborder certaines des questions évoquées ci-dessus pour tenter d'y apporter quelques réponses.

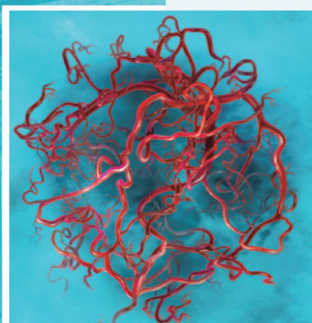
Cette célébration sera marquée par un numéro spécial de *VEGF-Actu* dans lequel nos 3 orateurs étrangers seront invités à répondre à nos questions.

Un numéro à ne manquer sous aucun prétexte ! Un symposium exceptionnel : un conseil retenez vos places dès à présent !

Références

1. Folkman J *et al.* *J Exp Med* 1971 ; 133 : 275-88.
2. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
3. Senger DR *et al.* *Science* 1983 ; 219 : 983-5.
4. Senger DR *et al.* *Cancer Res* 1986 ; 46 : 5629-32.
5. Maynard S *et al.* *Ann Rev Med* 2008 ; 59 : 61-78.
6. Ferrara N, Henzel WJ. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 161 : 851-8.
7. Leung DW *et al.* *Science* 1989 ; 246 : 1306-9.
8. Keck PJ *et al.* *Science* 1989 ; 246 : 1309-12.
9. Plouët J *et al.* *EMBO J* 1989 ; 8 : 3801-6.
10. Kowanzet M, Ferrara N. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 5018-22.
11. Bikfalvi A *et al.* *J Cell Physiol* 1991 ; 140 : 50-9.
12. Kim KJ *et al.* *Nature* 1993 ; 362 : 841-4.
13. Presta LG *et al.* *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4593-9.
14. Mancuso MR *et al.* *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2010-21.
15. Mourad JJ *et al.* *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.

A l'occasion des 20 ans de la découverte du VEGF, Roche, en partenariat avec l'IVS, est heureux de vous convier à une réunion



VEGF : de la découverte aux apports thérapeutiques

Paris • 27/28 mars 2009
Hôtel Hilton Arc de Triomphe Paris

52, boulevard du parc 92200 Neuilly sur Seine Tél : 01 46 40 50 00 - www.roche.fr



Avec la participation de H. Dvorak, N. Ferrara, D. Mc Donald



VEGF : de la découverte aux apports thérapeutiques

Avec la participation de Harold Dvorak, Napoleone Ferrara, Donald Mc Donald

Programme

Vendredi 27 mars 2009

- 13h30** Accueil des participants
- 14h00 - 16h15** **Séance plénière**
- 14h00 - 14h15** Introduction Roche : Les 20 ans du VEGF
- 14h15 - 15h15** L'historique de la découverte et implications
Napoleone Ferrara (San Francisco) et Harold Dvorak (Boston)
- 15h15 - 15h35** L'application aux cellules cancéreuses
Donald Mc Donald (San Francisco)
- 15h35 - 16h15** Les leçons à tirer des grands essais princeps

16h15 - 16h45 Pause

- 16h45 - 18h15** **1^{ère} session d'ateliers : Autour de l'Angiogenèse**
- 1 - Anti angiogéniques : chirurgie et radiothérapie
Marc Pocard (Lariboisière, Paris)
Eric Deutsch (IGR, Villejuif)
 - 2 - SNC, métastases cérébrales et glioblastomes
Isabelle Ray Coquard (Centre L. Bérard, Lyon)
Jérôme Honnorat (GH Edouard Herriot, Lyon)
 - 3 - Le sujet âgé
Jean-François Morère (Avicenne, Bobigny)
 - 4 - Stratégie thérapeutique : séquentiel vs association
Fabrice André (IGR, Villejuif)
Sylvie Négrier (Centre L. Bérard, Lyon)
 - 5 - Confrontation de lecture en Imagerie
Yves Menu (Radiologue, Pitié Salpêtrière, Paris)
Fabrice Barlesi (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille)

Soirée « Spéciale Découverte »

Samedi 28 mars 2009

- 09h00 - 10h30** **Séance plénière : Progrès Thérapeutiques**
- 09h00 - 09h30** Les nouvelles techniques de l'imagerie
Nathalie Lassau (IGR, Villejuif)
- 09h30 - 10h00** Evaluation du progrès thérapeutique
Aimery De Gramont (Hôpital Saint Antoine, Paris)
- 10h00 - 10h30** Progrès thérapeutiques et société
Luc Ferry (Philosophe)

10h30 - 11h00 Pause

- 11h00 - 12h30** **2^e session d'ateliers : Autour de l'Angiogenèse**
- 1 - Anti angiogéniques : chirurgie et radiothérapie
Marc Pocard (Lariboisière, Paris)
Eric Deutsch (IGR, Villejuif)
 - 2 - SNC, métastases cérébrales et glioblastomes
Isabelle Ray Coquard (Centre L. Bérard, Lyon)
Jérôme Honnorat (GH Edouard Herriot, Lyon)
 - 3 - Le sujet âgé
Jean-François Morère (Avicenne, Bobigny)
 - 4 - Stratégie thérapeutique : séquentiel vs association
Fabrice André (IGR, Villejuif)
Sylvie Négrier (Centre L. Bérard, Lyon)
 - 5 - Confrontation de lecture en Imagerie
Yves Menu (Radiologue, Pitié Salpêtrière, Paris)
Fabrice Barlesi (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille)

- 12h30 - 12h45** **Conclusion : l'avenir**
Gérard Tobelem (Directeur de l'IVS : Institut des Vaisseaux et du Sang)