



VEGF : 20^e anniversaire

De la découverte
aux apports thérapeutiques



Donald McDonald

Dr McDonald is a Member of the Comprehensive Cancer Center, Senior Staff Member of the Cardiovascular Research Institute and Professor of Anatomy at the University of California, San Francisco USA, where he has been on the faculty since 1973. The research in his laboratory focuses on cellular mechanisms of angiogenesis, vascular remodelling and plasma leakage, with the goal of understanding how angiogenesis inhibitors reduce tumour growth and prolong life of patients with cancer.

Studies from Professor McDonald's laboratory revealed that inhibitors of VEGF can reduce the formation of new tumour vessels, destroy some existing tumour vessels and induce changes in other tumour vessels that favour more efficient delivery of anti-cancer drugs. His research team discovered that blood vessels in tumours rapidly regrow after VEGF inhibitors are stopped, thereby justifying sustained use of the drugs. He is currently studying the actions of the next generation of angiogenesis inhibitors that hold even greater promise for helping patients with cancer and eventually other serious diseases.

Professor McDonald has published more than 175 research articles and given hundreds of lectures at major medical centres, hospitals and research and medical conferences throughout the world. He has taught medical students, graduate students, post-graduate scientists and practicing clinicians for more than 30 years and has experience teaching physicians how angiogenesis inhibitors work and how they can be used most effectively.

Docteur McDonald, en quoi l'aventure de la découverte du VEGF vous semble-t-elle exemplaire ?

De mon point de vue, la découverte du VEGF, et plus important encore, le développement de molécules permettant de moduler son activité en le stimulant ou en bloquant son action, ont véritablement repoussé les limites de la connaissance de toute la biologie vasculaire. Cette découverte a rendu possible une meilleure connaissance et compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques impliqués dans l'angiogenèse. Bien sûr, les progrès les plus marquants ont été obtenus dans le domaine de l'oncologie avec le développement et la démonstration de l'efficacité des anticorps anti-VEGF et des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase agissant sur le récepteur du VEGF. Mais il faut vraiment insister sur le fait que les «outils» de recherche que cette découverte a permis de développer sont uniques dans l'histoire de la biologie vasculaire, car permettant de manipuler les vaisseaux d'une façon qui n'avait jamais été possible avant et que ces progrès vont bien au-delà du seul domaine de l'oncologie.

Quels sont les grands défis du développement thérapeutique des anti-angiogéniques ?

C'est une bonne question. Le challenge le plus important est à mon sens de comprendre ce que font réellement les anti-angiogéniques. Et par là, je n'entends pas bien sûr simplement le fait que ces molécules bloquent l'action du VEGF. Là n'est plus la question puisque la biochimie et la biologie moléculaire des mécanismes de signalisation intracellulaire impliqués dans l'angiogenèse sont désormais bien compris. Non, le véritable défi est la compréhension de l'action biologique des anti-angiogéniques *in vivo*, non seulement au niveau de la tumeur mais aussi et surtout pour le patient dans sa globalité. En effet, il

est apparu que l'action des anti-angiogéniques est beaucoup plus complexe que ce qui avait été envisagé il y a plus de trente ans maintenant. Bien sûr, les inhibiteurs du VEGF bloquent l'angiogenèse sous la dépendance du VEGF. Mais ils font bien d'autres choses encore.

Une question importante par exemple est de comprendre pourquoi les anti-angiogéniques ne sont actifs qu'en association avec la chimiothérapie, alors qu'utilisés seuls ils ne permettent pas de contrôler la croissance tumorale ? D'autres facteurs de croissance, encore méconnus, sont-ils présents qui devraient également être bloqués ?

Un autre mécanisme plus récent, et qui n'avait pas été envisagé initialement, est l'observation, essentiellement au niveau préclinique mais également pour les glioblastomes, que l'inhibition de l'angiogenèse tumorale ou la destruction des néovaisseaux pouvaient parfois augmenter l'agressivité tumorale, rendre la tumeur plus invasive, notamment lors d'arrêt prématuré des traitements. De plus en plus de données, souvent très préliminaires mais concordantes, suggèrent l'importance de ce phénomène qui représente également un défi pour l'avenir.

Quelles évolutions pourraient connaître les schémas thérapeutiques en termes de combinaison, de régime d'administration, de durée ?

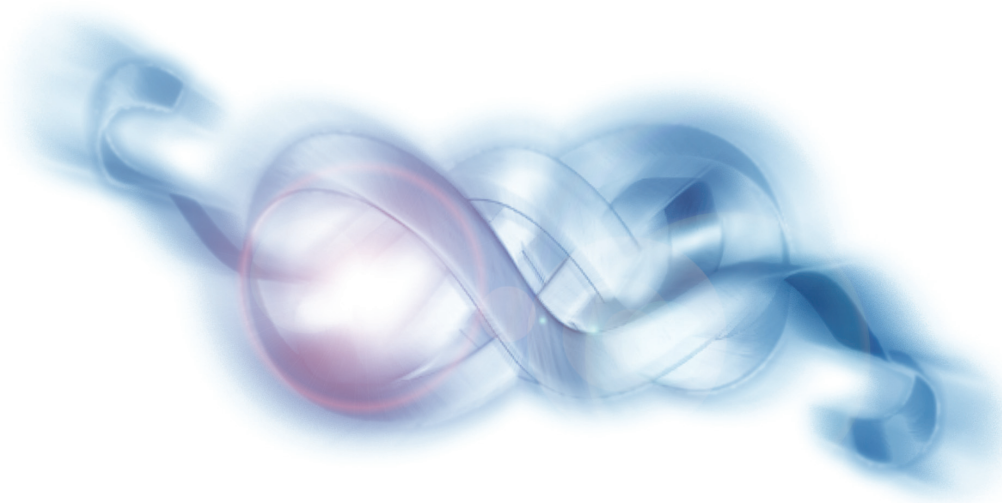
Compte tenu du mécanisme biologique sous-jacent, un traitement anti-angiogénique de trop courte durée n'est certainement pas optimal. Et cela pose, bien sûr, la question de la poursuite du traitement anti-angiogénique après la progression tumorale. À mon avis, il y a à ce jour suffisamment d'arguments pour proposer la poursuite du traitement anti-angiogénique malgré la progression, car son arrêt risquerait de majorer encore plus la progression. Mais ceci pourra changer demain lorsque nous aurons une

meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans cette progression. La question importante, en effet, est de savoir pourquoi la tumeur a progressé et pourquoi le traitement en cours est devenu inefficace. Est-ce que cet échappement est lié à une stimulation (*up-regulation*) de l'angiogenèse par d'autres facteurs de croissance différents du VEGF ? Ou est-ce qu'au contraire l'inhibition du VEGF a favorisé le développement d'un phénotype tumoral plus agressif, qui serait indépendant du VEGF et de l'angiogenèse. Dans ce cas, il faudrait bien sûr envisager d'associer aux molécules ciblant l'angiogenèse des molécules anti-invasives ciblant les voies de signalisation impliquées dans le développement des phénotypes tumoraux agressifs, et je pense en particulier à la voie c-met.

Quels espoirs ont-ils comblés pour les patients ?

De mon point de vue, l'Espoir. Par là, j'entends le fait de pouvoir espérer quelque chose de meilleur pour les patients, qu'ils puissent se sentir mieux, vivre plus longtemps, soient capables de mieux supporter leur maladie, aient une meilleure qualité de vie. Je crois que la découverte des traitements anti-angiogéniques a ouvert une nouvelle porte, avec de nouvelles opportunités et de nombreuses raisons d'espérer. Malgré les limites actuelles et les nombreux défis restant à relever, l'espoir que nous allons, étape par étape, développer de nouveaux traitements plus efficaces et mieux tolérés me rend réellement très optimiste et me motive dans mes recherches.

Traduction d'Emmanuel Mitry



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



VEGF : de la découverte aux apports thérapeutiques

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

Programme

Vendredi 27 mars 2009

- 13h30** Accueil des participants
- 14h00 - 16h15** **Séance plénière**
- 14h00 - 14h15** Introduction Roche : Les 20 ans du VEGF
Sophie Komowski-Bonnet, Président Roche France
Modérateur : Gérard Tobelem
(Directeur de l'IVS : Institut des Vaisseaux et du Sang, Paris)
- 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 McDonald (San Francisco)
- 15h35 - 16h15** Table ronde

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 (Centre hospitalier Est, 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 (Radiologie, Pitié Salpêtrière, Paris)
Fabrice Barlesi (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille)

Soirée « Spéciale Découverte »

Samedi 28 mars 2009

- 09h00 - 10h30** **Séance plénière : Progrès Thérapeutiques**
Modérateur : Aimery de Gramont (Hôpital Saint-Antoine, Paris)
- 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 (Philosophie)

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 (Radiologie, 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, Paris)

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) : 1950-6104. Dépôt légal : à parution.
© John Libbey Eurotext

Réalisé avec le soutien de Roche

Mise en page : Twice Daily