

VEGF

La lettre de l'angiogenèse

Actu

Revue trimestrielle

N° 16
Novembre
2009

SOMMAIRE

Éditorial

L'imagerie biomédicale

Bernard Lévy **1**

Dossier

« Imagerie médicale et angiogenèse »

Apport de l'échographie avec produit de contraste **2**

Nathalie Lassau

Apport de la tomodensitométrie **6**

Clarisse Dromain

Imagerie moléculaire de l'angiogenèse : les premiers pas ? **10**

Khalidoun Kerrou, Joseph Gligorov

News

ASCO Annual Meeting,
29 mai-2 juin 2009, Orlando, États-Unis

Bevacizumab plus interféron et cancer du rein **12**

David Malka

Bevacizumab et cancer du sein métastatique **14**

Joseph Gligorov

Coup de cœur scientifique

Pourquoi les trisomiques 21 ont-ils moins de cancers ? **15**

David Malka

Directeur de la publication : Gilles Cahn

Rédacteurs en chef : Bernard Lévy, Jean-Louis Misset

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

ÉDITORIAL

Le professeur Gérard Tobelem a été appelé il y a quelques mois à la direction de l'Etablissement français du sang. Ses nouvelles fonctions l'obligent à renoncer à toute activité éditoriale. Les membres du comité éditorial de VEGF-Actu rendent un hommage reconnaissant à Gérard Tobelem pour son action et son dynamisme et lui souhaitent toutes les réussites dans ses nouvelles activités. Nous nous efforcerons de conserver les grands axes de notre revue et de développer encore son activité au service des médecins et chercheurs impliqués dans la compréhension de l'angiogenèse normale et pathologique et des nouvelles voies thérapeutiques pouvant la contrôler.

Bernard Lévy
Rédacteur en chef

L'imagerie biomédicale

Professeur Bernard Lévy

Hôpital Lariboisière, Institut des Vaisseaux et du Sang, Paris

<bernard.levy@inserm.fr>

L'imagerie biomédicale est aujourd'hui l'un des piliers du diagnostic et du suivi des processus tumoraux. La possibilité d'évaluer les tumeurs dans le temps par des techniques, pour la plupart non invasives, est un atout majeur de l'imagerie médicale. L'échelle des dimensions explorées s'étend depuis la molécule jusqu'à l'organe entier, celle des temps d'exploration, de la milliseconde pour l'évaluation des liaisons protéiques jusqu'à l'année ou plus pour le suivi de tumeurs.

Nous limiterons cet éditorial à un survol des bases de l'imagerie liées à la vascularisation et à la perfusion tumorale.

Imagerie de l'hypoxie tissulaire

L'hypoxie tissulaire active différentes protéines comme les *hypoxia-inducible factors-1* (HIF-1 α et HIF-1 β), la protéine d'activation-1 (AP-1) et des *heat shock proteins* (HSP) qui modifient le comportement des gènes qui contrôlent l'angiogenèse (HIF-1 active, entre autres, l'ARNm de VEGF). Par l'activation de la glycolyse anaérobie, l'hypoxie et les facteurs qu'elle induit provoquent une multiplication cellulaire tumorale et le développement de métastases. L'imagerie par émission de positons (TEP) permet l'imagerie dynamique de l'hypoxie tumorale ; les analogues fluorés du nucléoside nitro-imidazole (fluoromisonidazole, ^{18}F -FAZA, ^{18}F -FETNIM...) se fixent aux protéines cellulaires hypoxiques et sont, le plus souvent, utilisés comme marqueurs de l'hypoxie.

L'hypoxie réduit également le pouvoir antitumoral de la radiothérapie. En effet,

L'oxygène est un médiateur de la destruction de l'ADN par les rayonnements de radiothérapie. Une hypoxie locale tumorale profonde limite considérablement (jusqu'à - 70 %) l'efficacité de la radiothérapie. Le degré d'hypoxie tumorale est lié au déséquilibre entre le métabolisme des cellules tumorales et l'apport énergétique qu'elles reçoivent par perfusion sanguine, l'hypoxie varie donc au cours du temps. Une radiothérapie adaptée devrait s'appuyer sur - et s'adapter à - des évaluations régulières du degré d'hypoxie des tissus traités.

Imagerie de l'angiogenèse

Les peptides RGD marqués (^{18}F , ^{64}Cu , ^{125}I) se lient aux intégrines $\alpha_v\beta_3$ spécifiquement exprimées par les cellules endothéliales et tumorales en phase de prolifération. Ces peptides sont utilisés pour l'imagerie de la néovascularisation tumorale par des techniques d'IRM, d'échographie de contraste, de fluorescence, de TEP ou de scintigraphie. Une forme de VEGF marqué par le ^{64}Cu est actuellement évaluée pour l'évaluation par TEP de l'angiogenèse et de la lymphangiogenèse tumorales.

Imagerie de la perfusion tissulaire

La demi-vie très courte de marqueurs comme l'eau marquée par le $^{15}\text{O}_2$ et le ^{13}N - NH_3 permet des mesures rapides et séquentielles du débit de perfusion tissulaire par TEP dynamique. Ces techniques sont utilisées pour déterminer le niveau de perfusion dans les tumeurs du cerveau, différenciant la substance blanche du cortex, et pour évaluer l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique. Il est également possible de distinguer des astrocytomes résiduels après radiothérapie nécosante.

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont en plein essor et leur évolution très rapide ; pour plus de détails, voir les articles de Clarisse Dromain et de Khaldoun Kerrou et Joseph Gligorov dans ce numéro.

Contribution de l'imagerie à la compréhension de la maladie anti-angiogénique : apport de l'échographie avec produit de contraste

Nathalie Lassau

Service d'échographie et UPRES 4040, Département d'imagerie, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

[<lassau@igr.fr>](mailto:lassau@igr.fr)

L'évaluation précoce et fonctionnelle des nouvelles thérapies en oncologie est un enjeu majeur. Le taux de survie globale est le meilleur critère pour l'évaluation des traitements, mais il est obtenu tardivement alors que l'efficacité sur la tumeur doit être obtenue dès que possible. Les critères habituellement utilisés sont d'ordre morphologique (OMS ou RECIST) et actuellement mal adaptés aux nouvelles thérapies qui induisent souvent une nécrose des lésions sans modification du volume tumoral.

Il est de plus en plus reconnu dans les congrès internationaux, que ce soit en oncologie ou en radiologie, que ces règles définissant les méthodes de mesure des tumeurs solides et des critères de réponse ne sont plus adaptées actuellement aux techniques d'imagerie en progrès. Cette évaluation morphologique doit être remise en question avec l'arrivée des nouvelles technologies proposant d'évaluer de façon fonctionnelle les modifications de la vascularisation avant qu'une dimi-

nution du volume tumoral ne soit détectée [1, 2].

Depuis plusieurs années, une approche par imagerie fonctionnelle (ultrasons, scanner, IRM ou PET) a démontré les possibilités de quantifier la perfusion des tumeurs pour une évaluation précoce et adaptée à ce type de thérapies avant tout changement volumétrique.

Les récentes évolutions techniques ont permis à l'échographie-Doppler d'être positionnée comme une imagerie de type fonctionnel. L'écho-Doppler permet ainsi une étude morphologique des tumeurs, mais également une étude de la vascularisation tumorale [3, 4].

Le développement des produits de contraste ultrasonores, associé à des méthodes innovantes de traitements du signal, a considérablement augmenté l'efficacité de détection de la vascularisation intratumorale. La quantification de cette vascularisation intratumorale à partir de logiciels permet une analyse plus objective avec une meilleure reproductibilité. Depuis quelques années, les