

Un aveu d'ignorance

Jacques Robert
Institut Bergonié, Bordeaux
<Robert@bergonie.org>

Que savons-nous des anti-angiogènes que nous utilisons en cancérologie ? Rien ou si peu ! Nous savons qu'ils sont efficaces, c'est bien la moindre des choses ; nous savons que cette efficacité est limitée dans le temps, mais qu'ils apportent de façon systématique, dans de nombreux types de cancers, un bénéfice objectif quantifiable. Nous savons aussi que leur toxicité est très particulière, mais qu'elle peut être bien gérée, eu égard à la gravité des maladies en cause. Mais pour le reste ? Nous ne savons pas comment ils marchent, quel est le mécanisme de leur action sur la tumeur. Nous ne savons pas pourquoi ils marchent, ce qui permettrait de sélectionner les patients qui en bénéficieraient. Nous ne savons pas comment ils entraînent ces effets secondaires dommageables que l'on aimerait éviter.

Cette situation n'est pas originale en oncologie : elle a accompagné le développement de tous les médicaments anticancéreux. Les anthracyclines ont connu successivement quatre mécanismes d'action, tous très vraisemblables, tous bien argumentés, tous ayant donné lieu à la recherche infructueuse de molécules susceptibles d'agir selon ce mécanisme d'action... Et en fait, si l'on connaît maintenant leur cible « définitive », on ne sait pas pourquoi les anthracyclines sont efficaces chez l'un et pas chez l'autre, on ne peut pas davantage prédire cette efficacité, on ne sait pas prévenir ou contourner leur toxicité : nous sommes encore dans l'ignorance sur bien des points, quarante ans après leur mise sur le marché. Dès lors, pourquoi exiger plus des thérapies ciblées en général et des anti-angiogènes en particulier, que des chimio-

thérapies « conventionnelles » ? Ne pourrait-on simplement les prescrire dans les indications où ces thérapies sont efficaces, et tâcher de découvrir de nouvelles indications, sans chercher le comment et le pourquoi de leur activité ? La réponse est non, bien sûr ! Nous ne pouvons nous contenter de ce que nous avons, nous voulons braver notre ignorance, nous voulons obtenir mieux que ce dont nous disposons aujourd'hui. D'abord pour l'honneur de l'esprit humain : décortiquer un mécanisme, c'est apporter une pierre de plus à la compréhension du monde. Ensuite parce que nous ne pourrions progresser dans le traitement de nos malades que si nous comprenons ce que nous faisons, que si nous mettons le doigt sur les raisons de nos échecs.

Essayons de dresser la liste de ce que nous ne savons pas ; c'est en fait la liste des voies futures de recherche.

Nous ne savons pas si les anti-angiogènes agissent par la privation réelle de la tumeur des nutriments et de l'oxygène dont elle a besoin pour croître et proliférer, ou par la normalisation de la vascularisation qui permet aux agents cytotoxiques d'atteindre leur cible. La clarification de ce problème est cruciale ; d'elle dépend le développement clinique des molécules : pourra-t-on les utiliser seules ou faudra-t-il toujours les associer à des médicaments cytotoxiques ?

Nous ne savons pas prédire quels sont les patients qui répondent favorablement aux anti-angiogènes ; faut-il rechercher des facteurs prédictifs tumoraux (mutations, réarrangements, amplifications), ou faut-il au contraire se focaliser sur les facteurs liés à l'hôte (polymorphismes génétiques, variations de la pression artérielle) ? Alors que nous disposons de pistes sérieuses pour d'autres thérapies ciblées, nous sommes très dépourvus en ce qui concerne l'angiogénèse.

Nous ne savons pas quels sont les avantages et inconvénients respectifs des deux cibles potentielles des voies angiogéniques : le facteur de croissance ou le récepteur ? Nous ne savons pas non plus si un ciblage très spécifique (anticorps) est préférable ou non à un ciblage moins spécifique (inhibiteurs de tyrosine kinase, dont on connaît l'activité variable sur de nombreux récepteurs). Si, pour la voie du VEGF, nous avons en main les deux types d'agents et les deux types de cibles, il nous manque encore une pièce du puzzle : des anticorps dirigés contre les récepteurs.

Nous n'avons pas encore d'outils thérapeutiques pour cibler les voies angiogéniques autres que celles du VEGF ; nous savons pourtant que les résistances aux composés actuellement disponibles sont liées, entre autres choses, à la mise en œuvre de voies de substitution dépendant du PDGF, des FGF, du PIGF : faudra-t-il tenter de les atteindre préférentiellement, simultanément, séquentiellement ?

Nous commençons à comprendre comment les anti-angiogènes sont à l'origine d'hypertension artérielle, par la voie du monoxyde d'azote ; il est maintenant bien compris que le blocage de la voie du VEGF induit une augmentation de la pression artérielle. Mais bien des aspects restent encore hypothétiques, en particulier en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque qui vient parfois grever le pronostic des malades traités.

Ces quelques preuves de notre ignorance et de nos insuffisances nous incitent certes à la modestie ; elles doivent surtout nous inciter à travailler sans relâche, aux niveaux fondamental, translationnel et clinique, pour que les pistes qui ont été ouvertes à travers cette forêt vierge soient de mieux en mieux défrichées et deviennent les voies royales de la guérison des cancers.

SOMMAIRE

Éditorial

Un aveu d'ignorance

Jacques Robert 2

News

Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein : Peut-on remettre en question les acquis

Joseph Gligorov 3

ASCO Annual Meeting, 4-8 juin 2010, Chicago, États-Unis

Le bevacizumab : la première thérapie ciblée et premier anti-angiogénique des cancers épithéliaux de l'ovaire

Frédéric Selle, Maxime Japkowicz, Ingrid Alexandre 4

Actualité dans les cancers digestifs

David Malka, Emmanuel Mitry 5

Actualités des anti-angiogéniques en uro-oncologie

Damien Pouessel, Stéphane Culine 6

Revue

Cancer colorectal, bevacizumab et graisse viscérale : une double peine pour les gros ?

David Malka 7

Rôle endocrine du tissu adipeux

Bernard Lévy 10

Note de lecture

Cibles des traitements anti-angiogéniques : l'étau se resserre

Philippe Cassier 11

Coup de cœur : Polymorphismes

Analyse factuelle

David Malka 13

Analyse critique

Jacques Robert 15