

Compte-rendu du 3^e congrès de la Société française d'angiogénèse

Bordeaux, 9-11 octobre 2011

Jean-Jacques Feige

Laboratoire Biologie du cancer et de l'infection, Inserm U1036, Grenoble

<Jean-jacques.feige@cea.fr>

Du 9 au 11 octobre 2011, s'est tenu à la Cité mondiale du vin à Bordeaux, sur les berges majestueuses de la Garonne, le 3^e congrès de la Société française d'angiogénèse. Cette jeune société savante avait confié aux docteurs Thierry Couffignal et Andreas Bikfalvi la charge de bâtir un programme scientifique attractif et transdisciplinaire en attachant une attention particulière aux aspects cognitifs et aux aspects appliqués des recherches en angiogénèse. Cette mission a été parfaitement remplie et la qualité des sessions scientifiques, tant fondamentales que cliniques, a été remarquable. Les 180 participants, incluant de nombreux jeunes chercheurs, ont pu apprécier les « keynote lectures » de 4 excellents conférenciers internationaux, les présentations orales d'une trentaine de collègues nationaux et également des discussions animées autour des posters. À noter que les soirées arrosées d'excellents breuvages locaux ont souvent permis aux discussions scientifiques de se poursuivre jusque tard dans la nuit ! Voici maintenant un petit inventaire à la Prévert des nouveautés présentées à ce congrès.

Le Dr Tatiana Petrova de l'Université de Lausanne (Suisse) nous a fait découvrir la vie d'un vaisseau lymphatique, depuis sa naissance jusqu'à son âge adulte où il travaille à collecter le liquide interstitiel exsudé à travers les parois des capillaires et à le drainer dans la circulation sanguine pour maintenir une pression interstitielle tissulaire constante. Ces vaisseaux lymphatiques font l'objet d'un grand intérêt médical car leur dysfonctionnement est associé à des pathologies telles que l'arthrite rhumatoïde et les lymphoedèmes et parce qu'ils jouent un rôle important dans le transport à distance des cellules cancéreuses métastatiques. Les petits vaisseaux collecteurs lymphatiques ont une structure particulière avec la présence de valves qui forment des sortes de clapets-anti-retour et une faible couverture péricytaire en comparaison aux vaisseaux

sanguins. Les travaux de l'équipe du Dr Petrova ont montré que les cellules endothéliales lymphatiques qui vont donner naissance aux valves commencent par exprimer le facteur de transcription FoxC2 puis la connexine 37 avant de former un anneau de contraction et de faire émerger deux valves dans cette zone d'étranglement. La voie de signalisation calcineurine/NFAT est également mise en jeu lors de l'activation des gènes cibles de FoxC2. L'invalidation génétique de FoxC2, de la connexine 37 ou de la calcineurine (dans ce cas invalidation spécifique dans l'endothélium) conduit à la formation de vaisseaux lymphatiques dépourvus de valves. Enfin le Dr Petrova a montré que la nature oscillatoire du flux lymphatique induit l'expression de FoxC2 et pourrait être l'initiateur de tout ce processus morphogénétique.

Le Pr Adrian Harris de l'Université d'Oxford (Royaume-Uni) a très élégamment présenté les différents types de réponses thérapeutiques à un traitement néo-adjuvant par le bevacizumab administré dans une fenêtre de temps précédant l'administration de chimiothérapie à des patientes atteintes de cancer du sein. Trois types de réponses sont observées selon les individus : les vaisseaux tumoraux répondent (régression, baisse de la perméabilité et de la perfusion) et la tumeur répond (régression) ; les vaisseaux répondent mais la tumeur résiste ; les vaisseaux résistent et la tumeur résiste. Ces deux derniers types de réponse sont certainement sous-tendus par des mécanismes de résistance distincts. La recherche de marqueurs a conduit sur la piste de Dll4. Dans une étude de cancers du sein métastatiques traités par la combinaison bevacizumab + capecitabine, il est apparu que des niveaux élevés de Dll4 dans la tumeur corrélaient avec l'absence d'effet positif du bevacizumab par rapport à l'administration de capecitabine seule, alors que les niveaux bas de Dll4 corrélaient avec un effet synergique des deux drogues. Le lien entre Dll4 et résistance au bevacizumab reste à être élucidé au

plan moléculaire mais cette observation importante représente un premier pas vers un meilleur ciblage des patients répondeurs aux thérapies anti-angiogéniques.

Les anti-angiogéniques peuvent aussi avoir des champs d'application dans d'autres pathologies comme l'a rapporté le Pr Sophie Dupuis-Girod lors de cette réunion. Dans une étude monocentrique réalisée à l'Hôpital Louis Pradel de Lyon, l'administration de bevacizumab à des patients (n = 25) atteints de forme sévère de la maladie de Rendu-Osler (HHT) a conduit à une diminution spectaculaire des saignements de nez et une amélioration des fonctions cardiaques chez 22/25 patients. Peu d'effets secondaires ont été observés en dehors d'une hypertension cliniquement contrôlable. Ces observations indiquent clairement que le VEGF joue un rôle important et jusque-là sous-estimé dans cette maladie génétique touchant la voie de signalisation BMP9/ALK1/Endogline. Autre pathologie vasculaire ayant fait l'objet de résultats cliniques spectaculaires : l'hémangiome infantile. L'équipe du Pr Alain Taïeb à Bordeaux a présenté les régressions spectaculaires de cette tumeur invalidante (déformant souvent la face des patients) obtenues avec un traitement par le propranolol. Comment cet antagoniste du récepteur β -adrénergique agit sur les cellules endothéliales de ces tumeurs demeure encore incompris mais représente une voie de recherche novatrice.

Le Dr Kairbaan Hodivala-Dilke de l'Université de Londres, Barts (Royaume-Uni) nous a instruits sur les fonctions jouées par la protéine-kinase FAK (*focal adhesion kinase*) dans l'angiogénèse. L'invalidation, complète ou restreinte à l'endothélium, du gène FAK chez la souris cause une mort embryonnaire due à des défauts vasculaires majeurs. Par contre, l'invalidation inductible de FAK par le tamoxifène dans l'endothélium de souris adultes n'a pas d'effet délétère. De façon surprenante, la croissance et la vascularisation tumorales sont inhibées chez ces souris dont les vaisseaux sanguins n'ex-



Société Française d'Angiogenèse

priment plus FAK. FAK apparaît donc comme une cible intéressante pour les thérapies anti-tumorales. Le degré d'extinction de cette cible (totale ou partielle) apportant des effets thérapeutiques optimaux a fait l'objet d'une discussion intéressante.

Le Dr Amparo Acker-Palmer de l'Université Goethe de Francfort (Allemagne) a présenté une voie de signalisation cellulaire très importante dans l'angiogenèse : la voie EphrineB2/EphB4. Le domaine PDZ de l'ephrine B2 semble contrôler l'extension de filopodes par les *tip-cells* endothéliales et par là-même l'angiogenèse (rétinienne ou tumorale) via une facilitation de l'internalisation du récepteur du VEGF (VEGF-R2). L'expression de l'ephrine B2 est réprimée par les facteurs de transcription HIF1 α et ZEB2. L'inhibition de l'ephrine B2 apparaît donc comme une stratégie intéressante pour interférer avec la fonction de VEGF-R2 dans l'angiogenèse tumorale.

La place manque ici pour décrire les contributions originales de nombreux autres conférenciers ainsi que les observations novatrices rapportées sur les posters. Quatre jeunes chercheurs ont été récompensés pour la qualité de leurs présentations par un prix de la Société française d'angiogenèse. La société Roche a également remis à l'occasion de ce congrès les bourses de recherche 2011 en angiogenèse aux heureux lauréats (Olivier Cuvillier de Toulouse, Véronique Quillien de Rennes et Bernard Lévy de Paris). Pour ceux que l'avancée des connaissances en angiogenèse passionne, rendez-vous est pris pour le quatrième congrès de la Société française d'angiogenèse qui sera organisé par le Dr Gilles Pagès dans la Principauté de Monaco à l'automne 2012.

Le congrès 2011 a été royal, le congrès 2012 sera princier !

Tous les renseignements sont sur le site web de la Société française d'angiogenèse : <http://www.angiogenese.fr/>

Conflits d'intérêts : membre du jury des bourses de la recherche en angiogenèse