

VEGF

La lettre de l'angiogénèse

Actu

Revue trimestrielle

N° 9
Mars 2008

SOMMAIRE

Éditorial

Le roi est mort... vive le roi !

David Malka

1

Revue

Chirurgie et traitements anti-angiogéniques

Michel Rivoire

3

Dossier « Le rein »

Traitement médical actuel du cancer du rein : des cytokines aux agents ciblés

Bernard Escudier

6

Modèles moléculaires et cancérogénèse rénale : le rôle du pathologiste

Vincent Molinié

9

News

Les nouvelles du congrès de l'ASCO GI (American Society of Clinical Oncology), Juin 2007, Chicago (États-unis)

Traitements anti-angiogéniques et cancers digestifs

David Malka, Emmanuel Mitry

13

Interview

Normaliser, détruire ou « anormaliser » les néovaisseaux tumoraux ?

Gérard Tobelem

15

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

ÉDITORIAL

Le roi est mort... vive le roi !

David Malka

Judah Folkman, le père fondateur de l'angiogénèse, est décédé brutalement le 14 janvier dernier à l'âge de 74 ans, vraisemblablement – ironie du sort – d'un accident vasculaire coronaire à l'aéroport de Denver, alors qu'il se rendait à une conférence à Vancouver.

Chirurgien de formation (il fut à l'origine – nouvelle ironie du sort – de la mise au point d'un des premiers *pace-makers*), professeur à Harvard et directeur du programme de biologie vasculaire au *Children's Hospital* de Boston, Judah Folkman a dû affronter pendant presque 30 ans le scepticisme de la communauté scientifique, avant que sa vision du concept de dépendance tumorale envers le processus de néo-angiogénèse (et partant du traitement anti-angiogénique des cancers), exposée notamment dans un article séminal du *New England Journal of Medicine* en 1971, conduise au développement d'agents anticancéreux anti-angiogéniques efficaces, dont le bevacizumab.

Ce n'est en effet qu'en 1998 que la presse grand public (*New York Times* en tête) fait état de travaux de son équipe montrant comment deux anti-angiogéniques, l'angiostatine et l'endostatine, étaient capables d'éradiquer des tumeurs chez la souris, et ce sans résistance apparente. James Watson, prix Nobel pour la découverte de la structure de l'ADN, s'enthousiasmait alors en énonçant que : « Judah Folkman allait guérir le cancer dans les deux ans » (ce que Folkman lui-même tempérait).

Las ! Cette prédiction ne s'est pas vérifiée, ni avec les candidats médicaments cités précédemment, ni par aucun autre anti-angiogénique à ce jour. De fait, la promesse « d'un traitement résistant à la résistance (aux anticancéreux conventionnels) », pour reprendre le titre de l'éditorial de Bob Kerbel commentant l'article de *Science* décrivant l'effet antitumoral des anti-angiogéniques cités précédemment, n'a pas été tenue. Même si les cellules endo-





«... Judah Folkman a dû affronter pendant presque 30 ans le scepticisme de la communauté scientifique, avant que sa vision du concept de dépendance tumorale envers le processus de néo-angiogenèse. » ➤

théliales – cibles des anti-angiogéniques – ne disposent pas de l'instabilité génétique des cellules tumorales pour développer des résistances aux traitements, force est de constater que l'échappement tumoral aux anti-angiogéniques est la règle.

Par ailleurs, certains contestent encore la vision de Judah Folkman. Pour Rakesh Jain par exemple, professeur de biologie tumorale à Harvard, les anti-angiogéniques agissent non pas tant en « dévascularisant » la tumeur, mais plutôt en « normalisant » ces néo-vaisseaux (tortueux, peu perméables, etc.) et en favorisant ainsi la délivrance tumorale des anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie... et anti-angiogéniques eux-mêmes !). Et quid du concept émergent « d'anormalisation » vasculaire tumorale ? Pour en savoir plus, ne ratez sous aucun prétexte l'interview du professeur Gérard Tobelem, directeur de l'Institut des Vaisseaux et du Sang (Paris), dans ce numéro de *VEGF Actu* !

Le champ de l'angiogenèse est de fait éminemment changeant, et il est parfois difficile de trouver réponse claire à des questions pratiques, parfois cruciales. « Puis-je programmer sans risque une chirurgie chez un patient sous bevacizumab et si oui quand ? » Si ceci vous concerne (et si vous ne savez pas y répondre sans hésitation), plongez-vous dans l'article du professeur Michel Rivoire dans ce numéro de *VEGF Actu* !

plongez-vous dans l'article du professeur Michel Rivoire dans ce numéro de *VEGF Actu* !

Judah Folkman aura vu ses idées triompher, finalement, et plus d'un million de patients atteints de cancer colorectal, mammaire, bronchique, mais aussi de dégénérescence maculaire liée à l'âge (objet d'un prochain dossier de *VEGF Actu*), etc., bénéficier de l'avènement du bevacizumab, anticorps anti-VEGF. Dix anti-angiogéniques ont été approuvés à ce jour, et plusieurs dizaines sont en développement. Inventeur de modèles expérimentaux ingénieux, Judah Folkman n'aurait pas renié le formidable modèle clinique que représente le cancer du rein, objet du dossier thématique de ce numéro de *VEGF Actu*. « L'addiction » du cancer du rein à la voie oncogénique VHL-HIF-VEGF en fait un paradigme indispensable à tous les oncologues et chercheurs concernés par l'angiogenèse, comme la découverte de la « c-Kit-dépendance » des leucémies myéloïdes chroniques puis des tumeurs stromales gastro-intestinales l'a été pour les thérapies ciblées non anti-angiogéniques.

Vous trouverez également dans ce numéro de *VEGF Actu* les dernières nouvelles en direct de l'ASCO *Gastrointestinal Cancers Symposium*. Même si vous n'êtes pas versé dans l'oncologie digestive, la preuve du concept de traitement anti-angiogénique du cancer (avec le bevacizumab) a été obtenue dans le cancer colorectal, et de nombreuses données nouvelles continuent d'affluer, concernant par exemple la chirurgie après bevacizumab (tiens, encore), et notamment la possibilité de guérir des patients sinon condamnés. Ce congrès s'est terminé le 27 janvier, 12 jours après la disparition de Judah Folkman... et 2 jours après l'extension de l'AMM du bevacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, permettant désormais son association à tout type de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Le roi est mort... Vive le roi !