

anti-angiogénique (24 % de réponses partielles, 5,8 mois de survie sans progression médiane et 9,8 mois de survie globale médiane) (Iyer *et al.*, abst 198).

Traitement des formes localisées

Déjà très incertain dans le traitement des formes avancées, l'avenir du bevacizumab est probablement définitivement compromis dans le traitement néoadjuvant par radiochimiothérapie des formes localisées en raison d'une toxicité excessive. Une étude de phase II du MD Anderson a en effet été interrompue prématurément, après l'inclusion de 11 patients sur les 31 prévus, en raison d'un taux élevé (56 % des patients) de complications postopératoires sévères imputées au bevacizumab (retard de cicatrisation). Les patients qui avaient reçu un traitement préopératoire associant radiothérapie (50,4 Gy) + chimiothérapie par gemcitabine et bevacizumab avaient été opérés après un délai moyen de 7,9 semaines depuis l'arrêt du bevacizumab (Varadhachary *et al.*, abst 130). Une étude de l'université de Chicago a également évalué un traitement par radiochimiothérapie associant gemcitabine et bevacizumab, selon des modalités d'administration un peu différentes de celles de MD Anderson, chez 29 patients ayant une tumeur localement évoluée (considérée comme résécable dans 7 cas ou potentiellement résécable dans 8 cas). Dix patients ont été opérés, également après un délai moyen de 7,9 semaines depuis l'arrêt du bevacizumab, et 6 ont pu être réséqués. Chez ces 6 patients, 4 ont présenté des complications post-opératoires (majeure dans un cas) (Small *et al.*, abst 131).



Gérard Tobelem

Directeur de l'Institut des Vaisseaux et du Sang,
hôpital Lariboisière, Paris
<XX>

Propos recueillis par xx

Normaliser, détruire ou « anormaliser » les néovaisseaux tumoraux ?

Quelles sont les caractéristiques des néovaisseaux tumoraux ?

Ces néovaisseaux sont profondément anormaux : en terme de phénotype et de marqueurs, et d'hémodynamique. Ils sont le siège d'un remodelage important. Ils sont certes augmentés en nombre, la densité capillaire est effectivement accrue mais ils sont surtout qualitativement différents de vaisseaux normaux. Nous l'avons montré récemment [1], d'autres équipes également [2]. En résumé, on peut dire que ces vaisseaux expriment une spécification artérielle, les cellules endothéliales angiogéniques sont en effet Notch 4, DLL4 et Ephrine B2 positives. Ce remodelage est la résultante de l'hyperstimulation par le VEGF, facteur d'autant plus exprimé que l'hypoxie au sein de la tumeur est forte. Le remodelage induit des modifications du flux sanguin et une augmentation de la pression interstitielle intratumorale. Ce qui ne favorise pas l'accès des médicaments cytostatiques au cœur de leur cible.

Quelles sont les approches thérapeutiques anti- angiogéniques ?

Elles sont aujourd'hui de trois types. On peut inhiber la croissance des néovaisseaux tumoraux, les détruire ou, c'est

une troisième approche émergente, les rendre encore plus anormaux. La première stratégie fait appel aux anti-angiogéniques proprement dits [3]. La seconde à une classe de produits appelés *Vascular Disrupting Agents* (VDA) [4]. Ces deux groupes diffèrent par leur cible, leur mécanisme d'action et peut-être par leurs indications et leurs schémas d'administration. La troisième approche consiste à bloquer DLL4 [5].

Pouvez-vous décrire ces approches ?

Les anti-angiogéniques auront pour cible principale le VEGF et/ou ses récepteurs compte tenu du rôle majeur de ce facteur de croissance dans le remodelage vasculaire. Ils sont maintenant mieux connus, certains d'entre eux entrent de plus en plus dans la pratique quotidienne des cancérologues. L'effet des anti-angiogéniques et notamment des anti-VEGF est certes d'inhiber la croissance des néovaisseaux tumoraux mais aussi, et ceci était plus inattendu, de normaliser la vasculature tumorale. Il s'agit d'un concept développé par Jain [3] et confirmé par d'autres équipes dont la nôtre. La privation de VEGF induite par un anticorps, un composé piège ou un inhibiteur de ses récepteurs induit

une réversion du phénotype artériel anormal des cellules endothéliales angiogéniques. Il en résulte une normalisation hémodynamique, une meilleure oxygénation des cellules tumorales et donc une plus grande accessibilité et sensibilité aux traitements anticancéreux classiques chimio ou radiothérapie. Si le produit anti-angiogénique n'a pour cible exclusive que le VEGF (c'est le cas par exemple du bevacuzimab), son utilisation en monothérapie sera peu efficace car seule la combinaison avec une chimiothérapie et/ou une autre thérapeutique ciblée pourra avoir une activité antitumorale significative [3]. Par ailleurs, tant que persistent des cellules tumorales, il paraît logique de poursuivre cette stratégie thérapeutique pour enrayer toute nouvelle reprise d'activité angiogénique.

Les VDA sont encore en développement [4]. Ils sont donc moins bien connus. Ce groupe comprend deux types de molécules : les agents de liaison à la tubuline (sur le site de fixation de la colchicine à la sous-unité α de la tubuline) dépolymérisent les microtubules et désorganisent ainsi le cytosquelette de la cellule endothéliale, ils agissent aussi sur la VE-cadhérine en interférant avec les contacts cellule-cellule ; et les analogues de flavonoïdes induisent des lésions apoptotiques de la cellule endothéliale. Les VDA détruisent donc les vaisseaux tumoraux établis en ciblant les cellules endothéliales immatures de ces vaisseaux. En principe, ces cellules endothéliales sont plus sensibles aux VDA mais les premières études cliniques semblent montrer qu'un endothélium vasculaire normal peut également être affecté. Il en résulte des effets secondaires cardiaques et neurologiques significatifs. L'effet pro-nécrotique d'une tumeur par destruction de ses vaisseaux est maintenant bien établi. Cette nécrose est particulièrement marquée au centre de la tumeur mais il persiste une couronne

tumorale viable, ce qui peut représenter un contingent important de cellules cancéreuses susceptible de repartir en croissance.

Le DLL4 induit par le VEGF se fixe à Notch et est en retour un régulateur négatif du VEGF. Son inhibition produit un effet paradoxal d'augmentation de la néoangiogenèse et de réduction de la masse tumorale. En fait, bloquer DLL4 revient à laisser s'emballer la voie du VEGF, ce qui augmente le nombre de néovaisseaux mais aussi leurs anomalies. Le résultat est donc plus de néovaisseaux non fonctionnels et plus d'hypoxie tumorale. Ce blocage crée plus « d'anormalisation » vasculaire au sein de la tumeur. Cette approche *in vitro* et *in vivo* chez l'animal semble très prometteuse et complémentaire des autres stratégies. Les premières études cliniques pourraient commencer cette année [5].

Alors faut-il normaliser ou détruire les vaisseaux tumoraux ?

Actuellement seuls les anti-angiogéniques (et notamment l'inhibition du VEGF) ont fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs indications. Le développement clinique des VDA n'étant pas encore achevé on ne peut donc sans risque parier sur leur avenir en tant que médicament. C'est donc la stratégie anti-angiogénique qui s'impose. Et plusieurs questions se posent encore sur les produits de ce groupe : quelle dose, quelles combinaisons, quel régime d'administration, quelle durée de traitement, quels marqueurs d'efficacité ou de résistance primaire ou acquise, quels effets au long cours ? Beaucoup reste encore à établir ou à démontrer. Parmi ces questions, une me taraude sur le régime d'administration qui rejoint le concept développé par Jain sur la fenêtre de normalisation : une autre séquence d'administration que celle de donner anti-angiogénique et chimiothérapie en même

temps serait-elle plus efficace ? Ne faudrait-il pas en effet d'abord normaliser les vaisseaux tumoraux par une administration première de l'anti-VEGF puis avec un délai à déterminer (12 heures, 24 heures ou 48 heures ?) administrer dans un deuxième temps la chimiothérapie de référence.

En fait des interrogations de même nature se posent pour les VDA. Des études précliniques et des premières phases cliniques il paraît peu probable que les VDA soient actifs en monothérapie. La persistance de la couronne tumorale viable en est vraisemblablement responsable. Dès à présent l'option d'une combinaison avec la chimiothérapie (peut-être d'ailleurs à faible dose de type métronomique) est donc prise. Des premiers résultats de phase II sont encourageants [5]. Mais là encore se pose la question du régime : les deux traitements en même temps ou décalés ? Une autre option pourrait associer VDA et anti-angiogéniques. En effet, l'introduction d'un anti-angiogénique après un VDA a du sens pour compléter l'inhibition de croissance et pour maintenir les cellules tumorales viables restantes en phase de dormance puisque privées de néoangiogenèse. Et finalement à la question « normaliser, détruire ou anormaliser ? » c'est peut-être la réponse « les trois ! » mais pas forcément en même temps qui sera la bonne combinatoire de stratégies pour franchir un pas supplémentaire vers plus de survies.

Références

1. Hainaud P *et al.* *Cancer Res* 2006 ; 66 : 8501-10.
2. Schemet JS *et al.* *Blood* 2007 ; 109 : 4753-60.
3. Jain RK *et al.* *Nat Clin Pract Oncol* 2006 ; 3 : 24-40.
4. Hinnen P, Falm E. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1159-65.
5. Garber K. *JNCI* 2007 ; 99 : 991-5.
6. McKeage M]. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 ; 17 : 23-9.

