Éditorial / Editorial

S. VIGNOT

Angiogenèse et cancer : une cible en mouvement

Angiogenesis and cancer: a moving target

Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital,
F-75651 Paris cedex 13, France

Reçu le 10 janvier 2012 ; accepté le 15 mars 2012

■ Les phénomènes de néoangiogenèse occupent une place centrale dans la compréhension de la progression tumorale. Cette affirmation sonne comme une évidence mais reste pour la majorité de la communauté oncologique un constat récent dont la pertinence n'aura été validée dans la pratique clinique qu'au début des années 2000. À cette époque, l'attention paraît surtout focalisée sur les mécanismes d'apoptose tandis que commencent à émerger les premières thérapies moléculaires ciblées visant des récepteurs membranaires (CD20, KIT, famille HER). L'angiogenèse n'est pas alors au premier plan, alors que son importance a été rapportée depuis les années 1950, puis étayée dans les années 1970 avec les maintenant célèbres publications de Folkman [1,2,6]. Il est emblématique de se souvenir que l'article de référence *The hallmarks of cancer* dans *Cell* en 2000 par Hanahan et Weinberg mentionne l'angiogenèse dans les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse [3], tout en s'interrogeant sur les possibilités thérapeutiques réelles du fait des multiplicités de voies impliquées mais aussi des risques de toxicités.

La reconnaissance viendra à partir de 2003 quand ont été rapportés les résultats des études conduites pour le traitement des cancers colorectaux et des cancers du rein [5,7], suivis par d'autres résultats conduisant à penser que les stratégies antiangiogéniques allaient connaître un développement pan-tumoral, à tous les stades de la maladie cancéreuse. L'angiogenèse devint alors la vedette, devenant après tant de discrétion le concept incontournable en Oncologie !

Cette phase serait-elle maintenant en reflux ? La compréhension d'autres mécanismes moléculaires et l'émergence de nouvelles cibles conduisent à relativiser une vision simple et donc forcément simpliste, où une seule cible, l'angiogenèse, permettrait d'avoir une approche complète de l'oncogenèse [4]. Parallèlement, les résultats cliniques conduisaient à réviser les espoirs d'un traitement global, incluant les situations adjuvantes et métastatiques, tandis que réapparaissaient des craintes sur la toxicité des agents anti-angiogéniques et que les questions de coût méritent d'être considérées.

Ce numéro spécial d'*Oncologie* s'inscrit dans une vision transversale des stratégies antiangiogéniques, incluant les principales questions d'actualité pour les tumeurs solides mais aussi en *Hématologie* au travers de l'article de N. Martis et N. Mounier, un domaine où l'angiogenèse reste à ce jour moins médiatisée. Le développement des stratégies de demain se devra de reconsidérer les bases fondamentales de l'angiogenèse et d'intégrer la complexité des processus impliquée comme soulignée par l'article de P.-M. Martin et L'H. Ouafik. Une vision exhaustive des molécules d'aujourd'hui et de demain, présentée par S. Watson et T. de la Motte Rouge, complète l'approche biologique tandis que les enjeux des stratégies combinatoires sont illustrés au travers de l'article de C. Massard, soulignant l'importance d'un développement rationnel et contrôlé des associations de thérapies moléculaires ciblées, excluant les approches empiriques en dehors du cadre des essais cliniques en raison d'un risque de perte d'efficacité et/ou de mauvaise tolérance. Du côté de la toxicité justement, il est important au travers des articles de

J. Hadoux et B. Besse d'une part et de J. Grenier d'autre part, de reprendre les données cliniques précises concernant respectivement les métastases cérébrales et la toxicité cardiovasculaire des agents antiangiogéniques, dans l'optique d'une utilisation rationnelle et adaptée. Enfin, il paraît essentiel de considérer la place pour l'imagerie fonctionnelle en 2012 dans le suivi des traitements antiantiangiogéniques dont O. Lucidarme propose une vision pédagogique et critique. ■

Références

1. Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285(21): 1182–6
2. Folkman J (1972) Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 175(3): 409–16
3. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1): 57–70
4. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5): 646–74
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. (2003) Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 3646)
6. Merwin RM, Algire GH (1956) The role of graft and host vessels in the vascularization of grafts of normal and neoplastic tissue. *J Natl Cancer Inst* 17(1): 23–33
7. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. (2003) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349(5): 427–34