

Angiogénèse tumorale et anti-angiogènes

Dr F. Pinguet

C.R.L.C. Montpellier

SFPO, Monaco, 16 au 18 octobre 2003

Néo-angiogénèse Physiologique

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins assure le transport:

- de l'oxygène
- des éléments nutritifs
- des déchets

Néo-angiogénèse physiologique

- 0,1% des cellules endothéliales (CE) sont en activité de prolifération
- En cas de besoins en O₂ ou en nutriments :

Chez l'adulte:

- Développement des muscles
- Développement du tissu adipeux
- Cicatrisation
- Maturation du corps jaune et de la muqueuse utérine

Néo-angiogénèse

Stimulée en situations pathologiques :

- Arthrites
- Rétinite diabétique
- Cancer ...

Néo-angiogénèse tumorale

Croissance tumorale dépend de la formation ou de l'existence de vaisseaux sanguins à proximité

Corrélation forte entre densité en microvaisseaux et évolution clinique (Fox, Lancet, 2001)

- Progression tumorale
- Survie des patients

Sein, colorectal, poumon, tête et cou, peau, SNC...

Néo-angiogénèse tumorale

2 cas avant la néo-angiogénèse

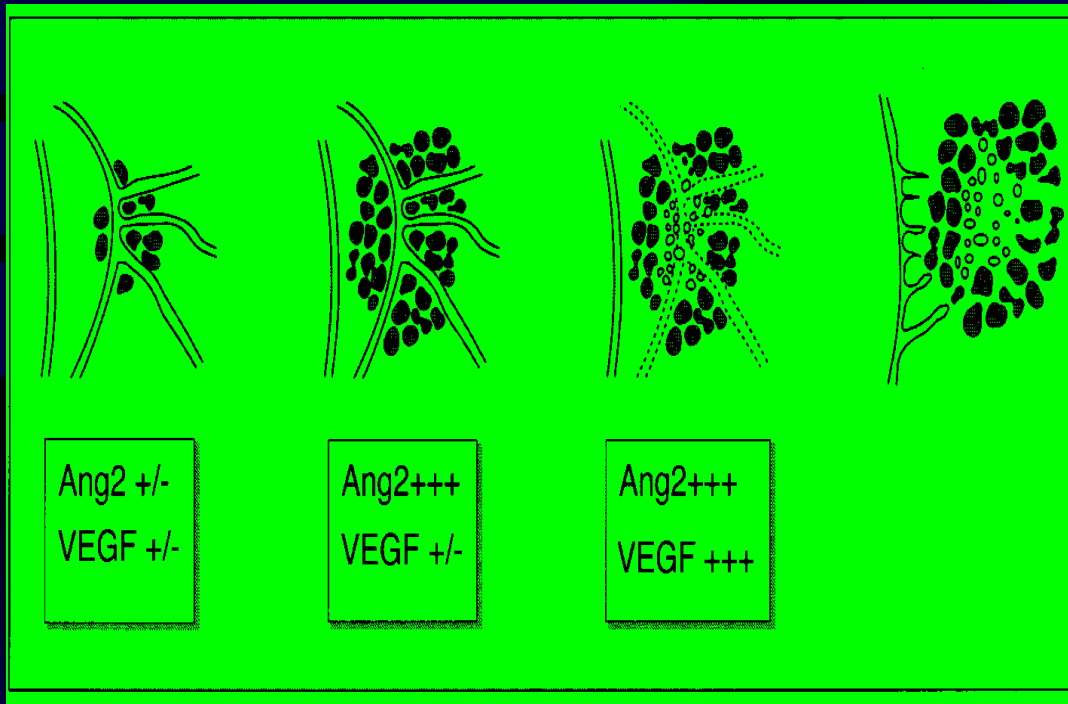
1. Prolifération autour des vaisseaux pré-existants

Ex: carcinomes du poumon (Pezzella, 1997, Am J Pathol)

2. Petites masses avasculaires < 1 à 2 mm^3

Néo-angiogénèse tumorale:

1. Prolifération autour des vaisseaux pré-existants



- Déstabilisation et apoptose des vaisseaux
- Angiogénèse à la périphérie de la masse tumorale

Néo-angiogénèse tumorale

2. A partir de petites masses avasculaires

phase de latence :

- Existence d'un équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques
- Equilibre en faveur d'une inhibition de l'angiogénèse

En phase de latence



Trombospondine
Endostatine
Angiostatine, vasostatine
Interférons α
TIMP
IL₁₀, IL₁₂
Platelet factor 4

VEGF +++
FGF
PPGF
PDEGGF
EGF
HGF

Néo-angiogénèse tumorale

Switch: Passage de la phase de latence à la phase aggressive (Folkman, N Eng J Med, 1971) = déclenchement de la néo-vascularisation

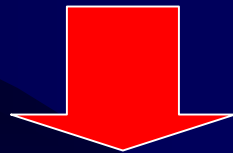
- Substances diffusibles provenant de la tumeur
- Basculement par le VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Formation de centaines de néovaisseaux
- Transformation de la micro-tumeur en grosse tumeur capable de disséminer

Comment sont activés ces facteurs?

- Hypoxie induite par la prolifération des cellules se crée au centre des tumeurs
 - Transcription des gènes codant pour le VEGF et son récepteur
 - Inhibition de la production de facteurs anti-angiogéniques

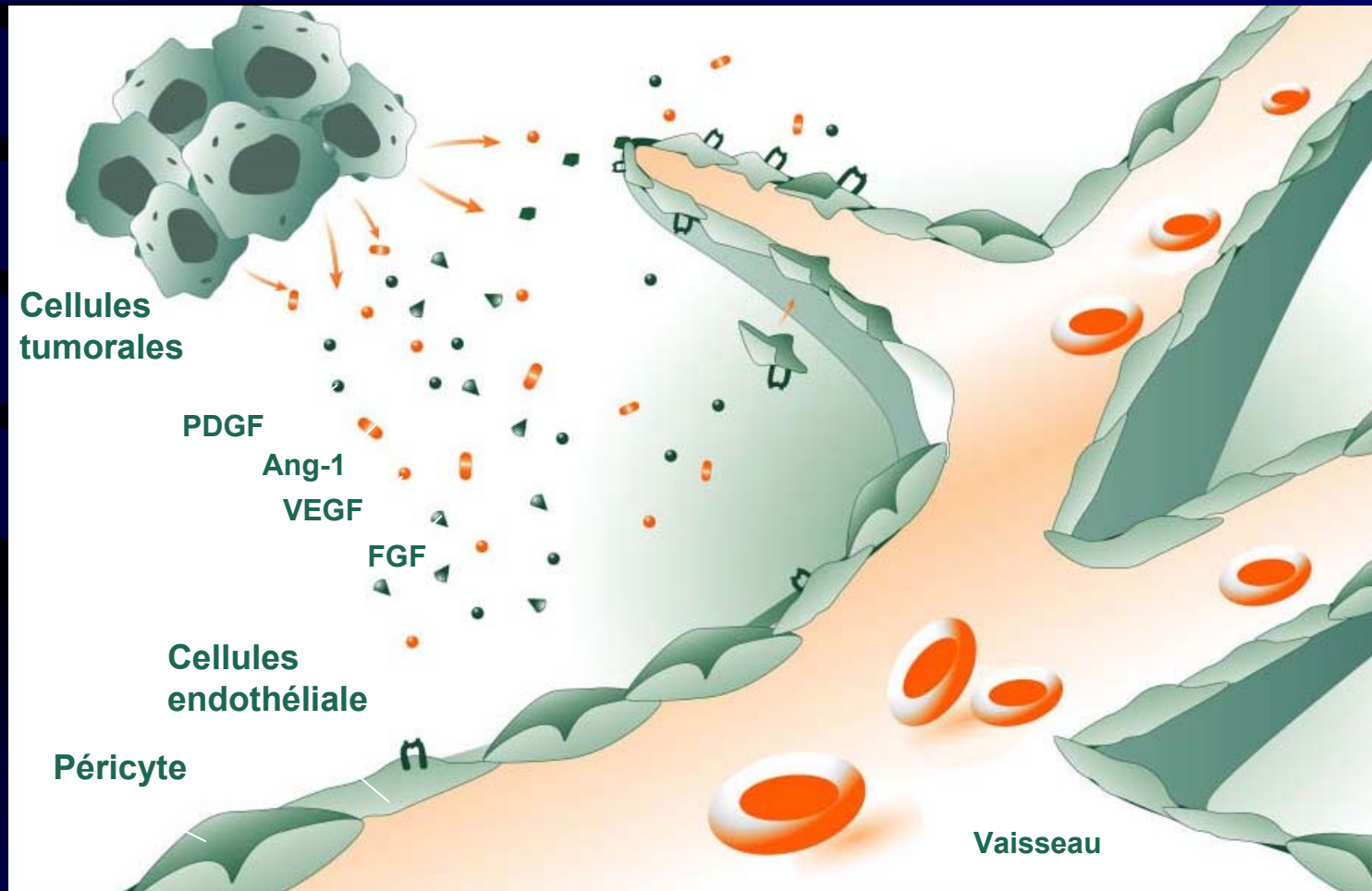
- Hypoxie attire les macrophages dans la tumeur

Production de protéases extracellulaires facilitant la migration des CE

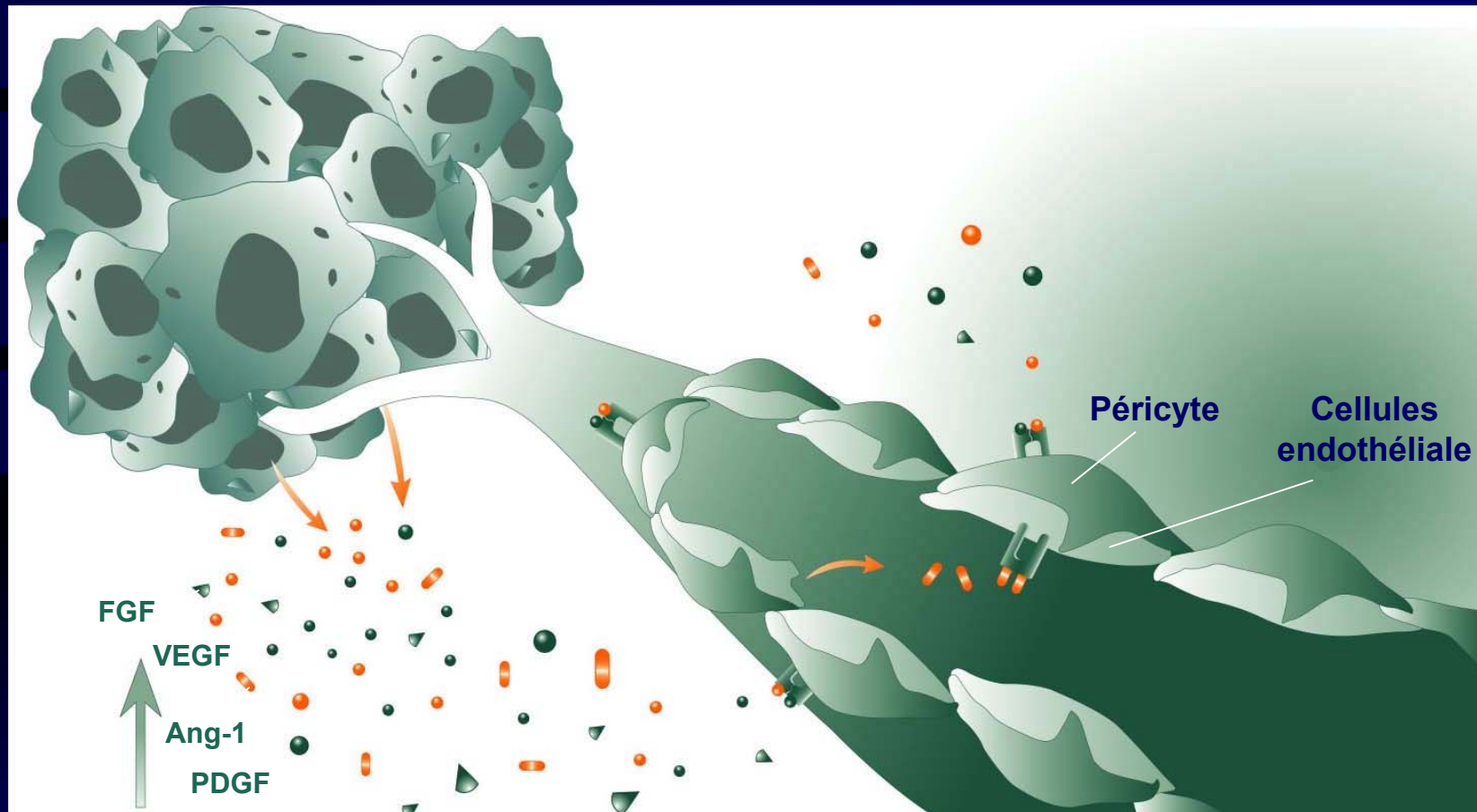


Déclenchement de la première étape de la formation des vaisseaux sanguins

Formation d'un bourgeon



La survie des CE est assurée par la tumeur



Facteurs de réveil des cellules endothéliales

- VEGF
- bFGF/aFGF
- PlGF
- PDGF
- TGF α , β
- TNF α
- Il 3 et 8
- Angiogénine
- Proliferine
- Pleiotrophine
- Follistatine
- Leptine,
- Midkine
- G-CSF
- PD-ECGF
- HGF...

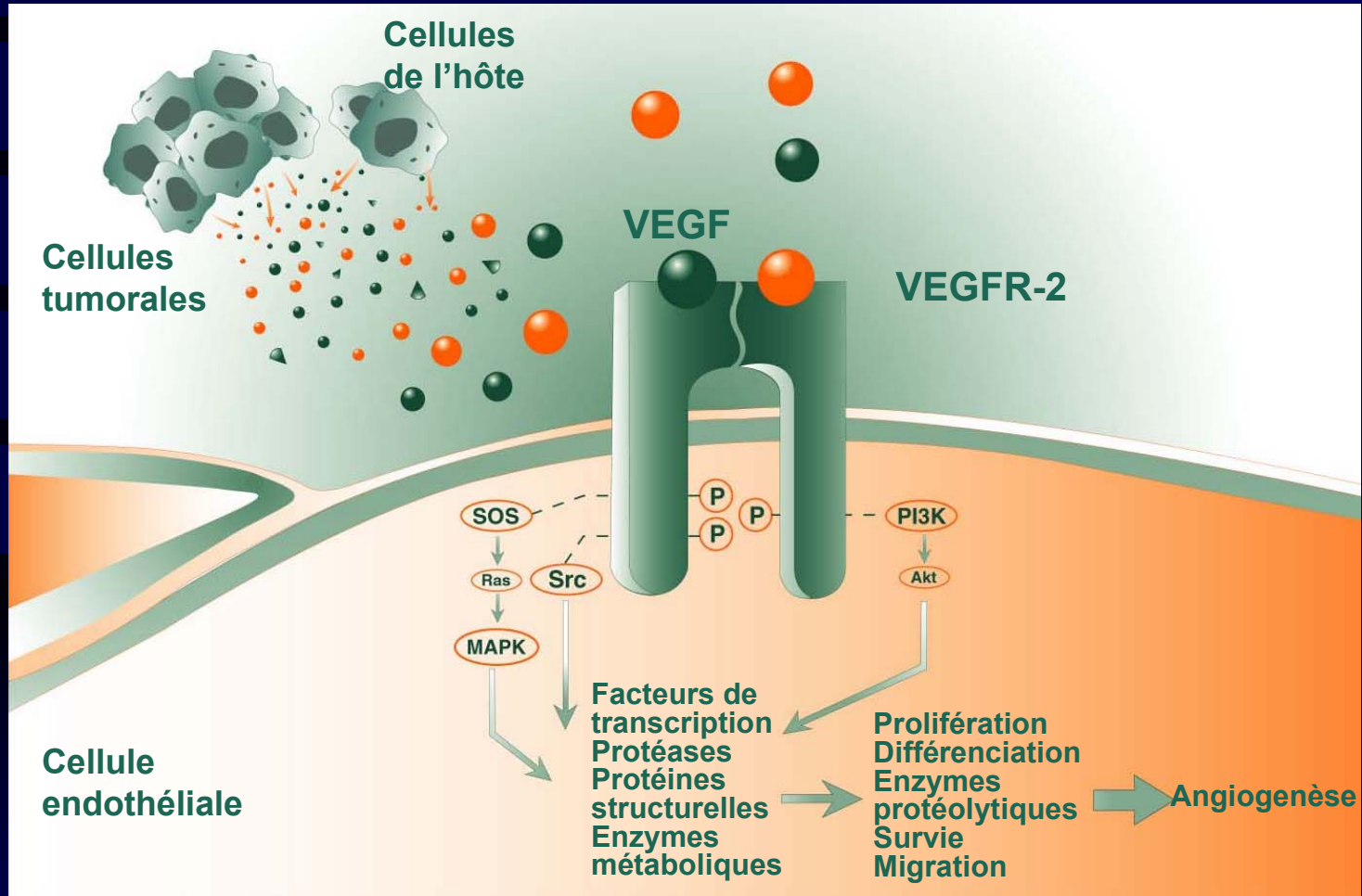
Néo-angiogénèse tumorale

- Implication du VEGF (Poon, JCO, 2001) :
 - Expression intratumorale du VEGF: relation forte avec le stade de la tumeur et la faible survie
 - Taux circulant du VEGF: corrélation négative avec le pronostic

Le VEGF

- Produit par tous les types tumoraux
- Augmente la perméabilité capillaire
- Favorise la migration des CE
- Augmente la synthèse des enzymes protéolytiques
- Rôle dans la maturation et la survie des CE

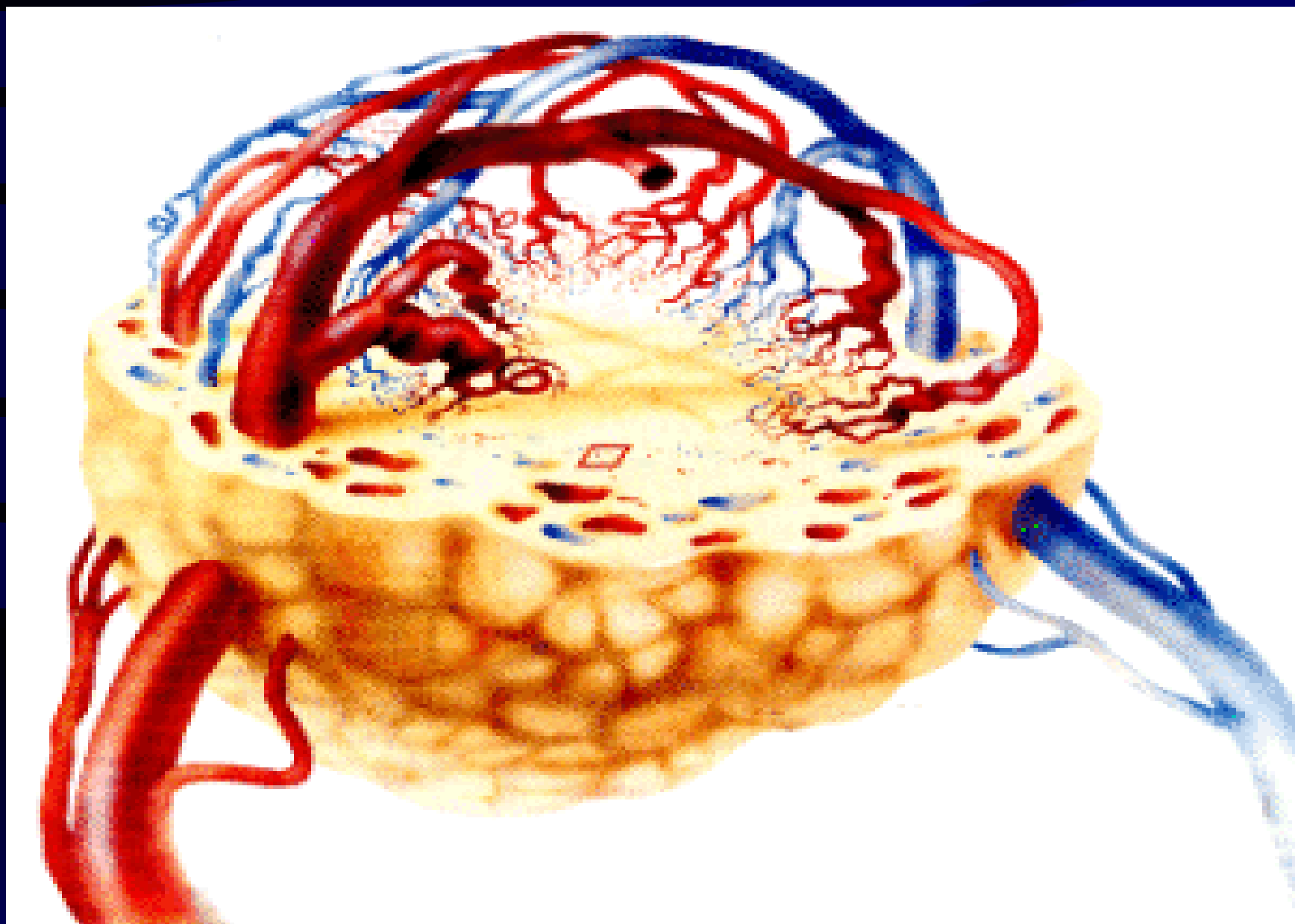
Voie du VEGF



Sur le plan physiologique :

3 zones de perfusion intra-tumorale =
gradient de densité de vaisseaux

- Une zone périphérique bien perfusée et dense
- Une zone intermédiaire
- Une zone centrale quasi avasculaire et non perfusée



Les réseaux vasculaires tumoraux

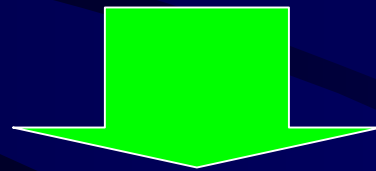
- Aspect désordonné, dilatés
- Forte tortuosité
- Pas de hiérarchisation des vaisseaux
- Existence de segments vasculaires borgnes
- Fragilité des vaisseaux dans la tumeur



Les réseaux vasculaires tumoraux:

Conséquences sur les thérapeutiques conventionnelles

- Précarité de la perfusion au centre de la tumeur
- Faible surface de diffusion
- Grand nombre de cellules tumorales / microvaisseau
- Pression interstitielle élevée



Difficulté d'accès des thérapeutiques conventionnelles

Rationnel expérimental de l'utilisation des anti-angiogènes

Observation des tumeurs dans des cornées de lapin, embryons de poulet

- Après vascularisation :

 de la taille

- Utilisation d'inhibiteurs spécifiques de l'angiogénèse :

 arrêt de la croissance

Bases scientifiques de l'utilisation en clinique des anti-angiogènes

Avantages des cellules endothéliales comme cible anticancéreuse

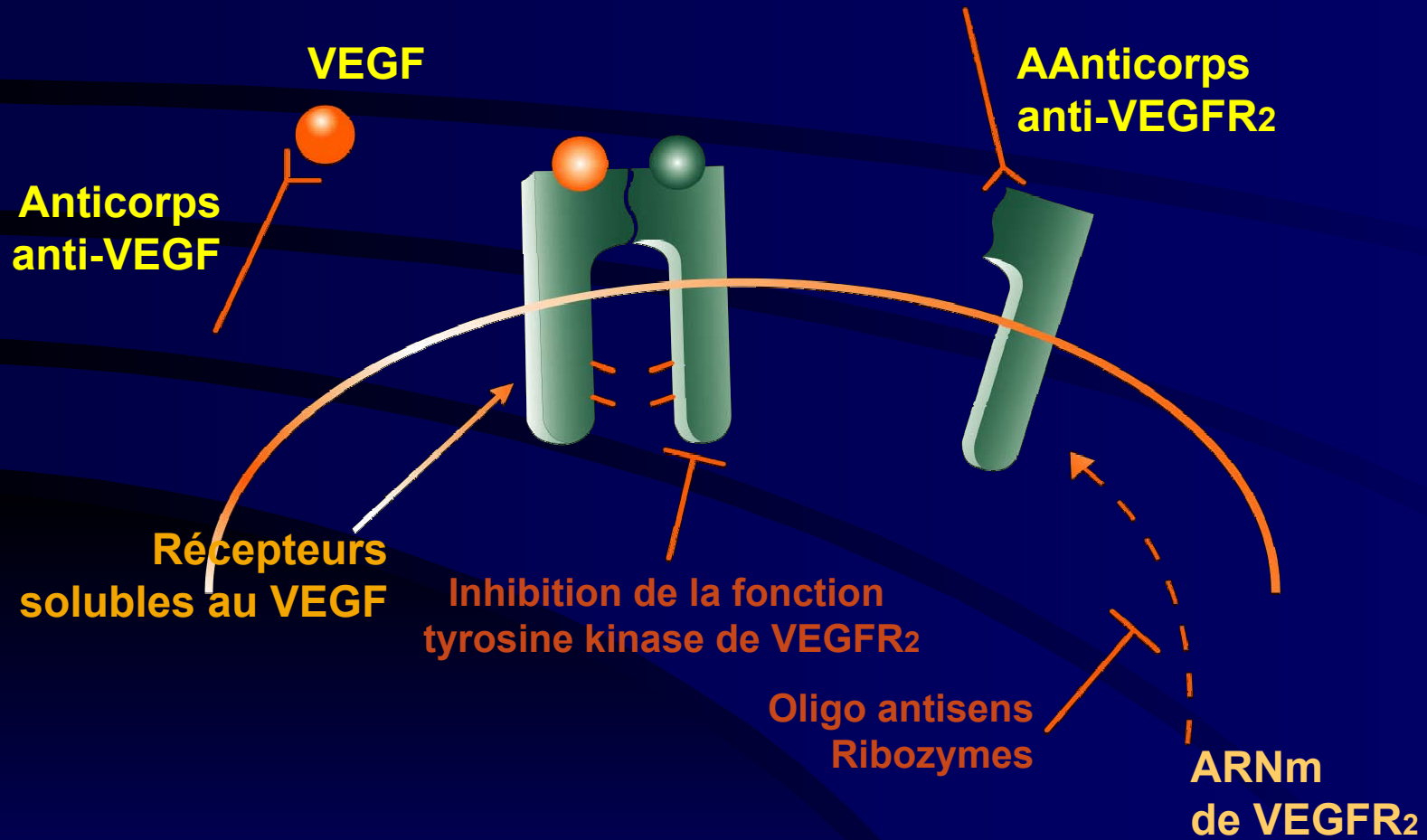
- Stables génétiquement (absence de mécanisme de résistance)
- Sélectivité (néo-vaisseaux)
- Les CE des tumeurs se divisent 70 fois plus vite que les CE normales
- Angiogénèse chez l'adulte limitée
 - ➔ peu d'effets II sur angiogénèse physiol.
- CE facilement accessibles / cellules tumorales
- Activité potentielle dans tous les types tumoraux
- Associations possibles avec d'autres approches

Utilisation des cellules endothéliales comme cible

3 grands types de molécules :

- Molécules interagissant avec les voies d'activation de l'angiogénèse tumorale
- Molécules anti-angiogéniques
- Inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice

Inhibition de la voie VEGF



Utilisation des vaisseaux tumoraux comme cible :

Inhibiteurs de l'angiogénèse:

- Tissus avasculaires
- Surnageant de lignées cellulaires
- Croissance des micrométastases inhibée

Inhibiteurs naturels de l'angiogénèse:

- Troponine 1
- Trombospondine 1
- PEDF
- Angiostatine
- Endostatine
- Antithrombine
- INF α/β
- Vasostatine
- Interleukine 10, 12, 18
- Canstatine
- Tumstatine
- VEG1
- Facteur 4 plaquettaire
- Maspine
- Prolactine 16 Kd
- SPARC
- Restine
- Prothrombine 1, 2...

Assouplissement et réveil des tumeurs

- Régressions tumorales et assouplissement chez la souris
- Résultats obtenus en fonction du stade d'évolution de la tumeur
- Nouvelle croissance tumorale 1 à 4 semaines après la fin du traitement

Pour éviter le réveil des tumeurs

- Traitements à long terme

Problèmes: cicatrisation des blessures, cycle menstruel
(Klauber, Nature Med, 1997)

Possibilité de trouver des molécules bloquant
spécifiquement les vaisseaux tumoraux

- Association anti-angiogène et
chimiothérapie

Effet synergique chez la souris (Jain, Sciences, 1996)

- Après plusieurs cycles de réveil / assoupissement,
les tumeurs ne se réveillent plus (Boehm, Nature, 1997)

En clinique, à ce jour :

- Environ 80 molécules en phase I et II
- Environ 15 molécules en phase III

En clinique :

Classification selon le mécanisme d'action

1. Antagonistes du VEGF:

- Anticorps monoclonaux anti-VEGF
- Anticorps monoclonaux anti-recepteur du VEGF
- Inhibiteurs de la transduction du signal d'activation du récepteur tyrosine kinase du VEGF

2. Inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice

3. Molécules directement anti-angiogéniques

- Thalidomide, néovastat, TNP470
- Endostatine et angiostatine

Inhibiteurs de l'angiogénèse en essais cliniques

- Antagonistes du VEGF
 - Rhu Mab VEGF (AC contre VEGF)
Tête et cou, rein, colorectal, sein,
lymphome, prostate, poumon...
- Inhibiteurs des métalloprotéinases
 - BMS-275291 (poumon, Kaposi)
 - COL-3 (SNC, Kaposi)
 - Neovastat (myélome, rein, poumon)
- Inhibiteurs des mol. d'adhésion
 - Vitaxin (colorectal)
 - EMD121974 (gliome, Kaposi)
- Mol. à action anti-angiogénique
 - Thalidomide (gliome, poumon,
myélome, ovaire, prostate,
colorectal, lymphome, foie,
mélanome, rein...)
 - SU6668
 - Squalamine (poumon, ovaire, SNC)
 - ZD1839 (poumon)
 - IMC-1C11 (colorectal)
 - Angiozyme (sein, colorectal)
 - Endostatine (mélanome)
 - Angiostatine...

En clinique :

problèmes méthodologiques

- Détermination de la dose biologique idéale :
différente de la dose maximum tolérée
- Schéma d'administration idéal : inconnu
Endostatine : perfusion continue > injections
successives
- Niveau tardif d'utilisation

En clinique :

problèmes méthodologiques

Examens complémentaires :

- Evaluation du métabolisme et de la perfusion tumorale par TEP
- Biopsies de la tumeur et du tissu sain
- Dosage urinaire du VEGF et du FGF...

Bévacizumab (Avastin) et cancer du sein métastatique

- Anticorps ciblant le VEGF
- Etude de phase III
- Capécitabine +/- Ac après traitement par anthracyclines et taxanes
- Taux de réponse: 21% versus 46% pour association

Bévacizumab (Avastin) et cancer du poumon (CBNPC)

- Phase II
- Stades IIIB-IV
- Taxol/carboplatine +/- Ac
- 2 doses Ac (faible dose et forte dose)
- Réponse:
 - CT : (25%)
 - CT+Ac Faible Dose : (22%)
 - CT+Ac Forte Dose : (34%)
- Survie:
 - CT : (14,9 mois)
 - CT+Ac Faible Dose : (11,6 mois)
 - CT+Ac Forte Dose : (17,7 mois)

Bévacizumab (Avastin) et cancer colorectal métastatique

- Etude IFL + placebo vs IFL + bévacizumab

I = irinotécan, F = 5Fu, L = acide folinique

- 815 patients
- Objectif principal de survie globale

Bévacizumab (Avastin) et cancer colorectal

	Bras AC	Bras Placebo	p
Réponse	44,9 %	34,7 %	0,0029
SSP	10,6 mois	6,2 mois	< 0,0001
SG	20,3 mois	15,6 mois	0,0003

Bévacizumab (Avastin) et cancer colorectal

- Toxicité de grade 3-4 : 85% bras Ac et 74% bras placebo
- Principales toxicités : diarrhées et neutropénies
- Événements vasculaires :
 - Hypertension artérielle : 22 % VS 8 %
 - Pb thrombo-emboliques et hémorragiques : pas de différence
- Perforation digestive : 6 % bras Ac

Bévacizumab : 1^e anti-angiogène efficace
chez l'homme

Cas particulier: La chimiothérapie métronomique

Effet anti-angiogénique des chimiothérapies conventionnelles

- Travaux sur la souris
- Petites doses de cytotoxiques en continu
- Effet sur les cellules endothéliales
- Contrôle le développement de tumeurs résistantes
- Cyclophosphamide, paclitaxel, doxorubicine, vincristine

Conclusion

- Résultats des progrès réalisés dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire
- Nouvelle arme thérapeutique du cancer
 - Cytostatique plutôt que cytotoxique
 - Traitement au long cours ?
 - En association
- Sa place à trouver dans l'arsenal thérapeutique