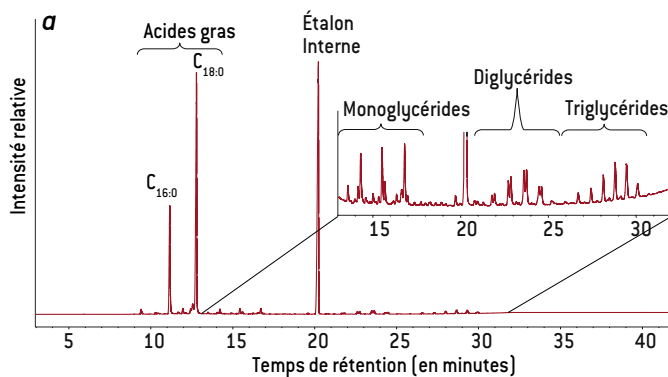




4. LE CHROMATOGRAMME D'UNE GRAISSE ANIMALE DÉGRADÉE, extraite d'un tesson de poterie, consiste en une série de pics dont chacun correspond à un triglycéride ou à un composé issu de sa décomposition [a]. L'hydrolyse de ces composants principaux des

graisses animales produit en effet des diglycérides, des monoglycérides et des acides gras repérables sur le chromatogramme. L'analyse de tessons perforés a permis de prouver que l'on a affaire à des fragments de faisselle ayant servi à produire du fromage [b].

atteint la Scandinavie au début du IV^e millénaire. Curieusement, le lait semble avoir été adopté de manière particulièrement rapide en Grande-Bretagne, dès les débuts de l'élevage, alors qu'il l'a été plus progressivement en Europe continentale. Quoi qu'il en soit, son exploitation était intense outre-Manche à la fin du V^e millénaire. Tout aussi curieusement, le Nord de la Grèce semble avoir été réfractaire à l'adoption du lait et de ses produits : très peu de résidus laitiers datant du Néolithique y ont été détectés, et l'étude des stratégies d'abattage suggère que la production y était orientée vers la viande.

Les archéozoologues ont révélé à ce propos une dichotomie entre les sites méditerranéens et les sites plus continentaux. Les petits ruminants (chèvres et moutons) étaient les animaux les plus communs dans le cheptel des paysans néolithiques méditerranéens, sans doute parce qu'ils sont plus adaptés au pacage sous des climats plus arides. Dans les plaines du Nord de l'Europe, en revanche, les vaches dominaient dans les troupeaux du courant danubien, sans doute parce que, plus adaptées au pacage sous climat tempéré, elles étaient élevées pour leur lait. La structuration du cheptel européen telle que la recherche archéologique la révèle pourrait être résumée ainsi : moutons à viande et chèvres à lait dans le Sud, vaches à lait plutôt qu'à viande dans le Nord. Cette structuration est encore valable aujourd'hui.

Jusqu'à récemment, les recherches à l'origine de tous ces résultats n'avaient pas permis de relier l'élevage laitier constaté à des pratiques laitières particulières, par exemple à la fabrication de yaourts, de

beurre ou de fromage. Tous les tessons que nous avons analysés provenaient en effet de récipients ayant vraisemblablement servi à cuire les aliments – certains ayant été marqués par le feu. Toutefois, la situation a changé avec la découverte, dans des sites du Rubané polonais, de fragments de poterie perforés de trous de deux à trois millimètres de diamètre. Dès les années 1980, François Poplin, du Muséum national d'histoire naturelle, et Peter Bogucki, de l'Université de Princeton, les ont comparés avec les poteries perforées recueillies par les ethnologues, et proposé qu'il s'agissait de fragments de faisselles à fromage. Pour autant, d'autres interprétations ont été données : ces « passoirs » auraient servi à filtrer le miel de la cire d'abeille, à filtrer de la bière, à protéger une flamme, etc.

Des traces de fromage vieilles de 7 500 ans

Afin de trancher, nous avons entrepris d'analyser les résidus préservés dans ces poteries. Nous avons analysé un total de 60 tessons de poterie provenant de 34 récipients différents et de huit sites de la région de Cujavie, en Pologne, datés entre 5400 et 4800 avant notre ère. Les analyses chromatographiques ont révélé la présence de graisses animales dans 16 tessons perforés, et dans 15 d'entre eux, notre protocole d'identification des graisses animales par analyses isotopiques a mené à la conclusion qu'il s'agissait de résidus laitiers. Or la présence de tels résidus dans ces faisselles présumées fait écho à leur absence sur les mêmes sites dans les

autres types de poterie, qui consistent pour l'essentiel en vases à cuire et en bouteilles. Ces récipients perforés sont donc bien des poteries spécialisées dans la transformation du lait : des faisselles, qui ont servi à faire du fromage il y a plus de 7 200 ans.

Nos résultats révèlent donc la trace la plus ancienne connue de fabrication de fromage, mais ils n'excluent nullement que le fromage ait pu être inventé ailleurs et plus tôt. En effet, rien n'empêchait de fabriquer aussi les fromages dans des récipients en matière organique, d'utiliser comme faisselles des paniers finement tressés, des plaquettes de bois percées, etc. Tous ces outils, s'ils ont existé, n'ont que très peu de chances d'avoir traversé le temps. Si nous savons où et quand s'est établie l'industrie laitière européenne, nous ignorons à quand remonte le fromage. Mais nous savons désormais qu'en Europe, on fait du fromage depuis 7 500 ans au moins.

Le cas de l'industrie laitière illustre de façon frappante comment le passage des populations préhistoriques de la prédation à la production a influencé la culture, l'économie et la vie des Européens. De fait, les changements culturels et biologiques qui se sont produits en Europe au cours du Néolithique ont non seulement structuré le cheptel européen, doté la plupart des Européens de la persistance de la lactase chez l'adulte, mais aussi conduit à la mondialisation de la filière laitière. L'existence de l'économie laitière mondiale, d'une importance considérable, est la conséquence directe de changements culturels et biologiques intervenus en Europe durant la Préhistoire. ■

SCIENCE & DÉVELOPPEMENT DURABLE ENFIN RÉCONCILIÉS !



Actuellement en vente en kiosque

www.green-magazine.fr

LISEZ GRATUITEMENT NOS DEUX DERNIERS NUMÉROS :



CANCER :

desserrer les tumeurs pour mieux les traiter

Rakesh Jain

Dans une tumeur, les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont souvent comprimés, ce qui empêche les médicaments anticancéreux d'atteindre leurs cibles. Des cancérologues espèrent améliorer l'efficacité des traitements en réduisant cette compression.

Depuis près de 40 ans, je travaille sur la lutte contre le cancer sous un angle inhabituel. De par ma formation initiale d'ingénieur, je considère les tumeurs en partie comme un défi pour physicien et me pose la question : comment leurs caractéristiques structurelles favorisent-elles leur croissance et empêchent-elles les médicaments anticancéreux d'agir efficacement ?

Il y a plus de 20 ans, quand j'étais à l'Université Carnegie Mellon, nous avons par exemple découvert que dans une masse tumorale, les vaisseaux sanguins ont des anomalies structurelles qui nuisent à la bonne distribution des médicaments anticancéreux. Ces vaisseaux ont tendance à être trop sinueux et poreux, porosité qui entraîne une fuite du liquide et des médicaments présents dans le sang lorsque ce dernier pénètre dans la tumeur. Ce liquide, dit interstitiel, exerce à son tour une pression qui le fait suinter de la tumeur, et avec lui les agents pharmaceutiques. Par la suite,

nous avons montré que la réduction de ces fuites peut faire baisser la pression du liquide interstitiel et améliorer l'irrigation de la tumeur par les médicaments, ce qui renforce l'efficacité de divers traitements anticancéreux.

Plus récemment, nous avons établi que la pression du liquide n'est pas la seule force physique perturbatrice. Les tumeurs sont un agglomérat de cellules malignes, de cellules non malignes et de vaisseaux sanguins et lymphatiques, tous ces éléments étant incorporés dans une matière fibreuse, la « matrice extracellulaire ». Cette matrice et les cellules peuvent écraser les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Cette compression, que les physiciens et les ingénieurs nomment la contrainte solide, peut réduire ou bloquer l'alimentation en sang de nombreuses parties de la tumeur. Elle peut donc diminuer la quantité de médicament atteignant la tumeur et créer par ailleurs des conditions favorisant son développement.



Brain Staurier



L'ESSENTIEL

- Dans une tumeur, les cellules et la matrice qui les entoure peuvent comprimer les vaisseaux sanguins.
- Cet écrasement des vaisseaux gêne la diffusion des médicaments. Il peut en outre priver d'oxygène la tumeur, ce qui peut augmenter l'agressivité des cellules cancéreuses.
- Chez la souris, la réduction de la matrice sous l'effet d'un agent hypotenseur améliore la perfusion des médicaments anticancéreux et les taux de survie. Des essais sont en cours chez l'homme.

Conscients de tous les rôles préoccupants joués par la matrice tumorale, anormalement rigide dans les tumeurs et plus abondante dans certains cancers que dans d'autres, mes collègues et moi avons récemment recherché des moyens de la réduire. Nous avons trouvé une méthode qui nous séduit, en partie parce qu'elle repose sur une classe de médicaments déjà connus pour être dépourvus de risque : certains médicaments largement prescrits contre l'hypertension. Des études cliniques sont en cours pour tester un tel traitement dans un type de cancer du pancréas, qui est l'un des cancers les plus riches en matrice extracellulaire et les plus difficiles à traiter.

Agir sur la matrice extracellulaire

Bien sûr, nous ne pouvons pas promettre que des médicaments réduisant la matrice extracellulaire seront révolutionnaires. Le cancer désigne en fait de nombreuses pathologies différentes, toutes difficiles à combattre, mais si les médicaments agissent comme nous l'espérons, ils pourraient devenir un nouveau et puissant allié dans la lutte menée pour prolonger la vie des personnes atteintes de cancers résistants aux traitements.

L'idée d'agir sur la matrice extracellulaire m'est venue en apprenant que la compression des vaisseaux sanguins et lymphatiques dans les tumeurs est responsable de plusieurs troubles surprenants.

Par exemple, en situation normale, les vaisseaux lymphatiques suppriment les fluides en excès dans les tumeurs et d'autres tissus. Lorsque les vaisseaux lymphatiques sont bloqués par compression, ils ne peuvent pas drainer le liquide qui a exsudé des vaisseaux sanguins de la tumeur, d'où une augmentation de la pression des fluides.

Simultanément, la compression réduit la capacité déjà compromise des vaisseaux sanguins à alimenter l'ensemble d'une tumeur maligne en sang – et donc en oxygène, en cellules immunitaires et en médicaments anticancéreux.

De nombreuses régions de la tumeur se retrouvent ainsi privées d'oxygène. On pourrait croire que ce manque d'oxygène,

1. DANS UNE TUMEUR, les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont souvent écrasés, ce qui présente plusieurs effets délétères et nuit à la bonne diffusion des médicaments.

ou hypoxie aurait un effet positif et empêcherait la tumeur de croître. En réalité, l'hypoxie peut être particulièrement néfaste. Le manque d'oxygène dans une tumeur incite parfois des cellules malignes et mêmes normales à sécréter des protéines qui suppriment l'activité des cellules immunitaires antitumorales. L'une de ces protéines, nommée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), augmente également la porosité des vaisseaux sanguins, ce qui réduit encore plus le débit sanguin dans les tumeurs et augmente davantage la pression du liquide interstitiel. De plus, l'hypoxie transforme certaines cellules immunitaires en complices de la tumeur.

■ L'AUTEUR



Rakesh JAIN, professeur, dirige le Laboratoire de biologie tumorale au Département d'oncologie

radiologique du *Massachusetts General Hospital* et de la Faculté de médecine de l'Université Harvard, aux États-Unis. Il est notamment membre de l'Académie américaine des sciences et de celle d'ingénierie.

Une hypoxie néfaste

Ce n'est pas tout. L'hypoxie favorise la survie des cellules les plus malignes (celles le plus à même d'envahir les tissus et de se propager), les cellules moins malignes ayant tendance à se « suicider » lorsque l'oxygène se raréfie. Pire encore, une pénurie d'oxygène peut augmenter les tendances invasives des cellules cancéreuses, par exemple en les incitant à produire des protéines qui les aident à migrer hors de la tumeur initiale. Enfin, l'absence d'oxygène perturbe le fonctionnement de nombreux médicaments anticancéreux.

Par ailleurs, nous avons récemment découvert que la compression mécanique peut reprogrammer certaines cellules cancéreuses : pour l'essentiel, elles deviennent des « chefs de file » qui commencent à envahir les tissus voisins et à inciter d'autres cellules à les suivre.

De plus, en un cercle vicieux, la compression et l'hypoxie peuvent chacune stimuler des cellules dédiées à la production de matrice extracellulaire, telles que les fibroblastes, et inciter certaines cellules cancéreuses à sécréter des composants de la matrice.

Bien sûr, mon équipe avait compris les conséquences de l'hypoxie avant même de commencer à travailler sur la matrice et nous avons tout de suite recherché des moyens de réduire cette privation d'oxygène. Nous avons d'abord proposé, il y a près de 13 ans, que la « normalisation » des vaisseaux (la réduction de leur sinuosité et de leur porosité) améliorerait la perfusion sanguine dans l'ensemble de la tumeur

et réduirait la pression des fluides. On diminuerait ainsi l'hypoxie et ses effets, et l'on faciliterait l'accès des médicaments et des cellules immunitaires à la tumeur.

Nous avons récemment apporté des arguments en faveur de cette hypothèse, à la fois chez l'animal et chez l'homme. En effet, nous avons montré qu'en rétablissant partiellement l'état normal des vaisseaux sanguins, à l'aide d'inhibiteurs de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (des médicaments dits anti-angiogéniques), on obtient une augmentation du flux sanguin et de l'apport d'oxygène dans des tumeurs cérébrales ; et, aspect d'une importance cruciale, cela permet de prolonger la vie de certains patients.

Ce mécanisme peut également expliquer une survie prolongée chez les patients atteints d'un cancer du côlon, des poumons ou des reins, traités par l'anti-angiogénique bévacizumab (ou Avastin®) associé à une chimiothérapie (administration de médicaments qui tuent les cellules cancéreuses en division rapide) ou à une immunothérapie (traitement visant à intensifier la réaction immunitaire de l'organisme contre les tumeurs).

Les chercheurs continuent d'optimiser la méthode, qui ne suffira cependant jamais à elle seule : en effet, ce n'est pas la pression du liquide qui comprime les vaisseaux sanguins et lymphatiques dans la tumeur, mais les cellules et la matrice extracellulaire (lorsque la pression du liquide augmente autour de vaisseaux qui fuient, le liquide regagne ces vaisseaux par leurs pores, plutôt que de les écraser, voir l'encadré page 62).

Diminuer la contrainte solide

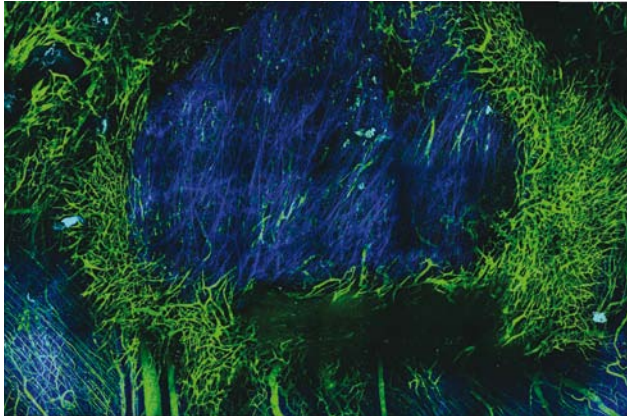
Par ailleurs, les médicaments anti-angiogéniques ne peuvent ouvrir des vaisseaux comprimés et bloqués par la matrice et des cellules. C'est là qu'interviennent nos travaux visant à réduire la matrice extracellulaire et à diminuer ainsi la compression.

Avant de rechercher des médicaments susceptibles de réduire cette matrice, nous voulions nous faire une idée plus précise des différences entre tumeurs en termes d'abondance de matière et de degré de contrainte exercé par les composantes solides. Nous avons constaté que les cancers sont variables à cet égard, bien que l'examen au microscope de nombreuses masses tumorales humaines nous ait indi-

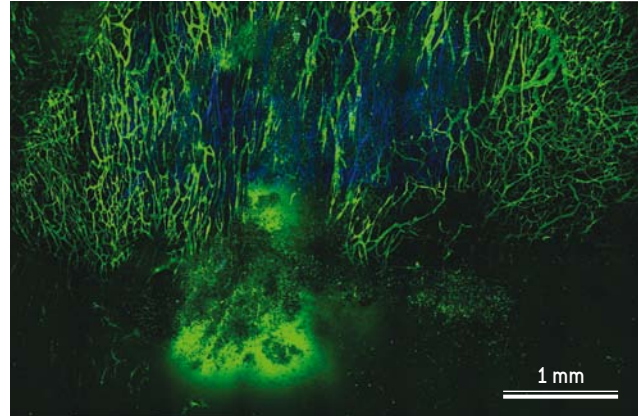
■ SUR LE WEB

Le laboratoire de Rakesh Jain : <http://steele.mgh.harvard.edu>

Sur l'essai clinique réalisé au Massachusetts General Hospital et portant sur la réduction de la matrice extracellulaire dans le cancer du pancréas : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821729>



2. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (le collagène, en bleu) dans une tumeur mammaire de souris diminue et la circulation sanguine (en vert) augmente, en réaction à l'administration de losartan, un inhibi-



teur des récepteurs de l'angiotensine (avant, à gauche; après, à droite). Dans d'autres études chez l'animal, de telles modifications ont amélioré l'efficacité de médicaments anticancéreux.

qué que la plupart d'entre elles présentent des vaisseaux écrasés.

L'ampleur de l'écrasement dépend en partie du stade de développement de la tumeur et de sa localisation. Un espace confiné, par exemple, augmente la compression et le nombre de vaisseaux qui sont partiellement ou totalement écrasés. Le type de tumeur joue également un rôle. Ainsi, le cancer du pancréas le plus fréquent (l'adénocarcinome canalaire pancréatique) présente en général relativement peu de cellules cancéreuses, moins de cinq pour cent en masse, mais beaucoup de matrice extracellulaire et de fibroblastes. D'autres cancers, tel le médulloblastome, la plus fréquente des tumeurs cérébrales malignes de l'enfant, se caractérisent par une matrice extracellulaire peu abondante.

Des travaux supplémentaires ont montré qu'en général, les tumeurs qui présentent une proportion élevée de matrice et de fibroblastes par rapport aux cellules cancéreuses – les tumeurs dites desmoplastiques – tendent à répondre moins bien à une chimiothérapie. Cela suggère qu'en diminuant la quantité de matrice dans ces masses tumorales, on augmentera peut-être les chances que les médicaments atteignent leurs cibles et qu'ils soient ainsi plus efficaces.

Initialement, les efforts de mon équipe pour trouver des agents capables de réduire la matrice extracellulaire ont bénéficié d'une découverte fortuite. Cette matrice est constituée de fibres protéiques (contenant principalement du collagène) et de composés sous forme de gel, tels que l'acide

hyaluronique. À un moment donné, les chercheurs ont pensé que les molécules formant un gel jouaient un rôle plus important que le collagène dans la mauvaise distribution des médicaments dans les tumeurs. Mais en 2000, nous avons trouvé, à notre grande surprise, que la rigidité du tissu, qui dépend de la quantité de collagène qu'il contient, est plus importante. Nous avons aussi découvert que le fait de casser les fibres à l'aide d'une enzyme qui dégrade le collagène (la collagénase) augmente fortement la diffusion de particules mesurant 150 nanomètres, même dans les tumeurs les plus résistantes à leur pénétration (les nanoparticules sont

LES TUMEURS AYANT UNE PROPORTION élevée de matrice et de fibroblastes par rapport aux cellules cancéreuses tendent à répondre moins bien à une chimiothérapie.

de plus en plus étudiées pour détruire de façon ciblée les cellules cancéreuses, bien que le succès de cette approche soit pour l'instant modéré).

Nous avons ensuite montré que, chez la souris, les tumeurs se réduisaient davantage lorsque nous injectons dans leur masse de la collagénase associée à des particules virales de 150 nanomètres visant à tuer les cellules cancéreuses, que lorsque nous injectons les particules virales sans collagénase.

Pour intéressant que fût ce résultat, nous savions que l'administration d'une enzyme qui dégraderait le collagène dans tout l'organisme serait problématique chez l'être humain, car le collagène structure nos

os et nos tissus. Il fallait un médicament plus sûr, qui agisse sur les tumeurs sans produire d'effets trop vastes. Mais lequel ?

Nous avons rapidement envisagé une hormone nommée relaxine, que les femmes produisent durant la grossesse. La relaxine inhibe la synthèse de collagène et augmente sa dégradation. Les futures mères en produisent beaucoup, sans effets néfastes. Nous nous sommes donc demandé si on pourrait l'utiliser pour réduire le collagène dans les tumeurs.

En 2002, nous avons traité avec de la relaxine des souris porteuses de tumeurs pendant deux semaines. Effectivement, l'hormone a réorganisé le collagène, ce qui l'a rendu plus poreux et a amélioré la diffusion, dans les tumeurs, de grosses molécules que nous avons utilisées comme substituts de médicaments. D'autres chercheurs ont confirmé nos résultats pour différentes tumeurs. Mais nous avons

alors eu connaissance de travaux indiquant que la relaxine pourrait stimuler le développement de certaines tumeurs, telles que celles de la prostate. Étant donné la disparité des résultats et les risques encourus, nous savions que nous ne pourrions jamais tester la relaxine en tant qu'agent anticancéreux chez l'être humain.

Décus, nous avons commencé à chercher d'autres agents. Nous avons porté nos efforts sur l'attaque d'un élément clef intervenant dans la stimulation de la synthèse du collagène, à savoir une protéine nommée facteur de croissance transformant bêta (TGF- β). Nous avons trouvé un moyen possible d'y parvenir,

lorsque nous nous sommes rendu compte que des médicaments couramment utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée) non seulement font baisser la pression sanguine, mais aussi inhibent l'activité du facteur de croissance. Qui plus est, ces agents largement prescrits, qui diminuent la pression artérielle en inhibant une hormone nommée angiotensine II, perturbent la fonction d'une seconde molécule intervenant dans la stabilisation du collagène.

Réduire le collagène en bloquant l'angiotensine

Nous savions que divers inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine, notamment le losartan, réduisent les niveaux de plusieurs formes de collagène chez des animaux de laboratoire présentant des quantités excessives de matrice extracellulaire et permettent d'inverser cet excès dans les reins et le cœur de patients souffrant d'hypertension. Nous n'avons toutefois trouvé aucune publication portant sur l'effet de ces médicaments sur les niveaux de collagène ou sur la compression des tumeurs.

Pour voir si les agents antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourraient réduire la matrice dans les tumeurs et améliorer ainsi la distribution de médicaments anticancéreux, nous avons administré du losartan pendant deux semaines à des souris porteuses de quatre types différents de tumeurs riches en matrice : un adénocarcinome canalaire pancréatique, un cancer mammaire, un mélanome (cancer de la peau) et un sarcome (cancer du tissu conjonctif).

Nous avons observé deux effets encourageants. Le collagène a diminué dans les tumeurs, et les particules de 100 nanomètres utilisées en tant que substituts de médicaments anticancéreux ont mieux irrigué les tumeurs. Nous avons conclu que la meilleure pénétration de ces substituts était due à la réduction du contenu en collagène. Des études réalisées chez des rongeurs, publiées en 2011, ont prouvé que c'est le cas avec de vrais nanomédicaments : le Doxil, approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et constitué de particules d'environ 100 nanomètres de diamètre, et des particules virales anticancéreuses d'environ 150 nanomètres de diamètre.

Au cours de nos recherches, nous avons également constaté que plus la dose de

losartan est élevée, plus la diminution du collagène est importante. Des doses de losartan supérieures à celles testées auparavant pourraient donc diminuer le collagène suffisamment pour que les vaisseaux sanguins se dilatent, même au sein de tumeurs riches en matrice extracellulaire. De fait, le doublement de la dose chez des souris a réduit le collagène dans des tumeurs mammaires et pancréatiques riches en matrice, a dilaté les vaisseaux sanguins et amélioré l'apport et l'efficacité non seulement de médicaments nanométriques, mais également d'agents chimiothérapeutiques couramment utilisés dans le traitement de ces cancers.

Nous nous sommes alors demandé si des doses suffisamment fortes de losartan ou d'autres médicaments hypotenseurs augmenteraient l'efficacité de la chimiothérapie classique et des nanomédicaments chez les patients atteints d'un cancer. Nous n'avons pas encore de réponse définitive, mais nous avons des raisons d'être optimistes. Des revues d'études antérieures menées auprès de patients souffrant d'un cancer et d'hypertension, qui recevaient donc à la fois un traitement anticancéreux et des médicaments hypotenseurs, montrent que certains agents hypotenseurs semblent améliorer quelque peu les résultats.

Par exemple, une analyse de recherches antérieures a indiqué qu'en association avec le médicament anticancéreux nommé gemcitabine, les inhibiteurs de l'angiotensine ou de certaines enzymes apparentées prolongeaient la survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique d'environ six mois par rapport à la survie obtenue avec la chimiothérapie seule.

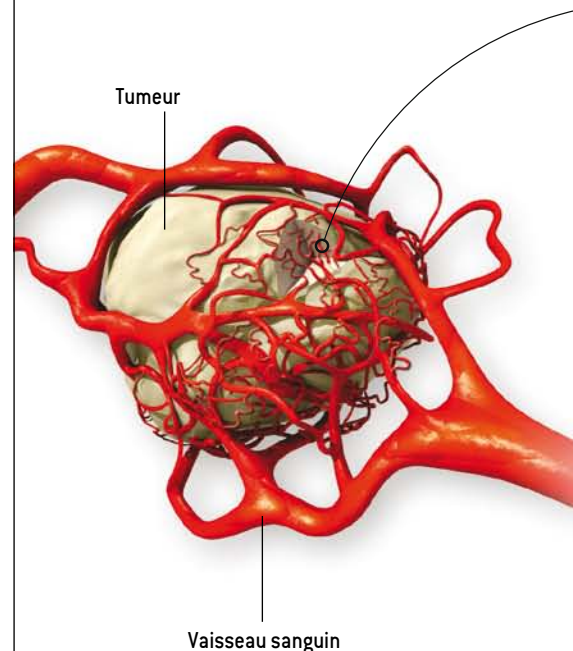
Bien entendu, les études rétrospectives ont leurs limites, mais les données obtenues chez les patients cancéreux traités pour hypertension concordent avec nos résultats obtenus chez la souris et motivent la réalisation d'essais cliniques avec des médicaments qui bloquent les récepteurs de l'angiotensine, afin de réduire la matrice.

Une équipe du *Massachusetts General Hospital* a ainsi démarré un essai avec le losartan associé à une chimiothérapie standard chez des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique, pour lequel le taux de survie à cinq ans est de moins de six pour cent. On en attend les résultats d'ici quelques années. Dans le futur, si tout se passe bien, on pourra

améliorer les traitements en combinant des médicaments normalisant les vaisseaux (tels que les agents bloquants du VEGF), des agents réduisant la matrice et des produits tuant les cellules cancéreuses de façon ciblée.

Comme cela vaut pour la plupart des médicaments, les médicaments hypotenseurs présentent quelques inconvénients. Ils ne peuvent pas être administrés aux personnes souffrant de certaines maladies rénales ou d'hypotension. Même pour les patients dont la pression artérielle est

En théorie, les agents anticancéreux véhiculés par le sang devraient atteindre tous les recoins de la masse tumorale et attaquer toutes les cellules cancéreuses qu'elle contient. Mais les forces de compression exercées par les composantes liquides et solides de la tumeur peuvent être suffisamment intenses pour bloquer la progression des médicaments vers de nombreuses cellules qu'ils sont censés détruire. Les cancérologues disposent déjà d'agents pouvant contribuer à réduire la pression du liquide et, désormais, comme l'explique l'auteur, des chercheurs pensent avoir trouvé un moyen de réduire également la contrainte solide exercée par les cellules et la matrice extracellulaire.



normale, les doses doivent être soigneusement contrôlées pour éviter des chutes de tension trop fortes.

Ces problèmes pourraient être résolus en trouvant des moyens de modifier les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de telle sorte qu'ils conservent la capacité de diminuer la matrice tout en ne faisant pas baisser la pression artérielle. C'est l'objectif que nous cherchons à atteindre. Cependant, les tumeurs ont tendance à développer une résistance à la plupart des médicaments. Développe-

ront-elles une résistance au losartan ou à d'autres inhibiteurs de l'angiotensine ? On l'ignore.

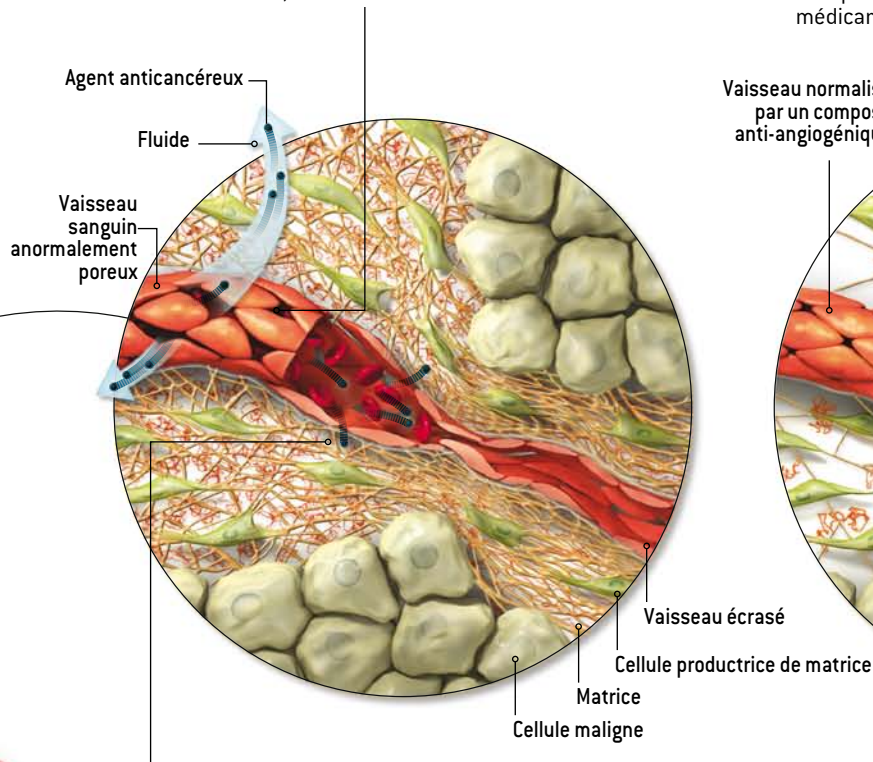
Qu'en est-il des patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments hypotenseurs ou dont les tumeurs ne réagissent pas bien ou de façon durable à ces médicaments ? Cibler spécifiquement les molécules d'acide hyaluronique, non fibreuses, présentes dans les tumeurs pourrait être une autre façon d'attaquer la matrice. L'acide hyaluronique est abondant dans environ un quart des tumeurs

humaines, telles que l'adénocarcinome canalaire pancréatique et les cancers du sein, du côlon et de la prostate. Nous avons récemment montré qu'une enzyme qui diminue sa concentration, une hyaluronidase, peut effectivement réduire la contrainte solide dans des tumeurs développées chez des souris. Nous avons également montré que le losartan peut réduire l'acide hyaluronique dans des tumeurs. D'autres chercheurs ont montré qu'une hyaluronidase permet de décompresser les vaisseaux sanguins.

LES FORCES À PRENDRE EN COMPTE

LES OBSTACLES

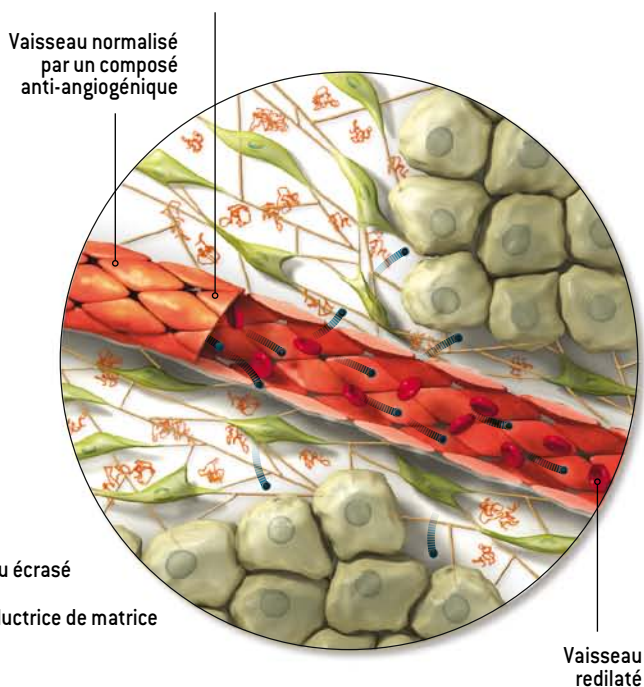
Les vaisseaux de la tumeur étant anormalement poreux, la pression du fluide est souvent élevée. En effet, quand le sang pénètre dans la tumeur, du liquide et de nombreuses molécules de médicament sont exsudés. Le liquide est alors poussé vers l'extérieur de la tumeur et s'écoule vers les tissus environnants, entraînant les médicaments avec lui.



La contrainte solide est une force de compression. Lorsque la matrice et des cellules compriment les vaisseaux sanguins, elles entravent la circulation sanguine et empêchent les médicaments anticancéreux d'atteindre les cellules malignes au-delà de la région écrasée. En même temps, la matrice peut piéger des molécules de médicament, ce qui limite encore plus leur dispersion dans la masse tumorale. L'écrasement des vaisseaux sanguins prive aussi les tumeurs d'oxygène, un effet susceptible de favoriser la propagation du cancer et d'entraver les réactions immunitaires dirigées contre la tumeur (*non représenté*).

LES SOLUTIONS

Les médicaments anti-angiogéniques permettent de réduire la pression fluide et sont utilisés dans le traitement du cancer depuis près de dix ans. Ils sont connus surtout pour leur effet inhibiteur de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, qui alimenteront la tumeur, mais ils peuvent aussi « normaliser » les vaisseaux sanguins en les rendant moins poreux ; moins de liquide est ainsi exsudé de la masse tumorale et les agents médicamenteux pénètrent davantage dans la tumeur.



On a montré chez la souris que des substances qui réduisent la matrice diminuent la contrainte solide et, de ce fait, améliorent la circulation sanguine dans la tumeur, ainsi que la diffusion des médicaments anticancéreux. Ces substances réduisant la matrice comprennent un médicament hypotenseur courant, qui fait actuellement l'objet d'un essai clinique chez des patients atteints d'un cancer du pancréas, afin de déterminer s'il améliore l'efficacité des médicaments anticancéreux.

Sur la base de ces études, une enzyme de ce type, nommée PEGPH20, est désormais en essai clinique pour le cancer du pancréas. Notre équipe et d'autres ont également obtenu des succès en laboratoire avec certains autres médicaments connus pour agir partiellement sur la matrice.

Plusieurs effets à évaluer

Pour parfaire le traitement par réduction de la matrice, les chercheurs doivent trouver des façons de mesurer la réaction de la matrice aux différents agents testés. Les substances qui perturbent la matrice des tumeurs réduisent-elles réellement la compression mécanique ? Lesquelles sont les plus efficaces ? Le

degré de réduction se traduit-il par une différence d'efficacité des médicaments anticancéreux plus classiques administrés de façon concomitante ?

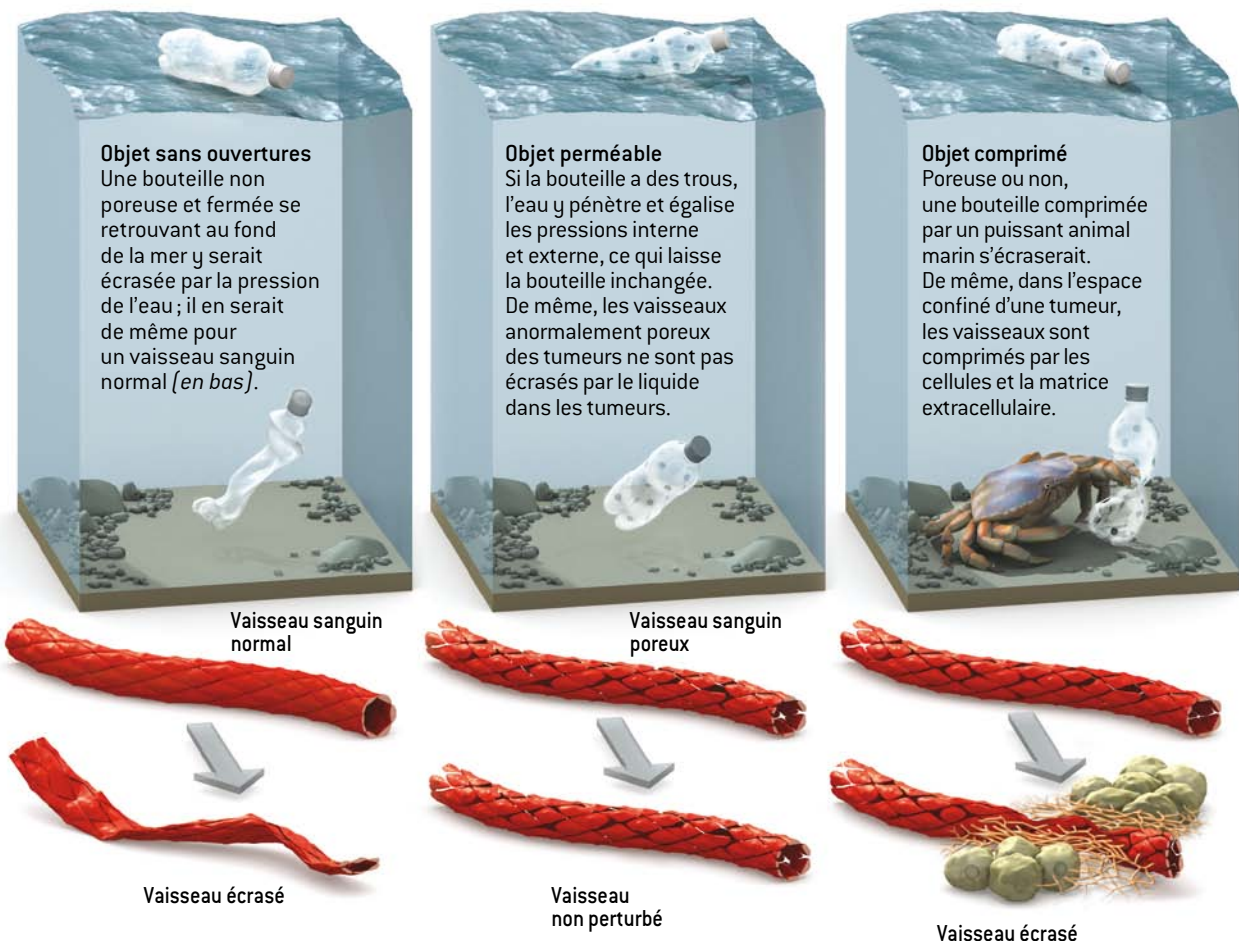
Des progrès ont été obtenus également sur ce plan. Une nouvelle méthode d'imagerie, dite par génération de second harmonique, devrait aider les chercheurs à visualiser et à quantifier le collagène des tumeurs. De plus, nous avons trouvé une façon relativement simple d'évaluer la contrainte compressive dans une tumeur : lorsque la tumeur d'un animal de laboratoire est coupée en deux, les deux moitiés enflent spontanément. La mesure du gonflement et l'application de formules mathématiques que nous avons développées permettent de quantifier la contrainte qui régnait au sein de la tumeur.

On me demande parfois si la réduction de la matrice n'aiderait pas les cellules cancéreuses à métastaser, c'est-à-dire à traverser la matrice et à atteindre des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, puis à se propager dans d'autres parties du corps. De même, certains se demandent si le fait de dégrader la matrice ou de dilater les vaisseaux sanguins et d'augmenter ainsi le flux sanguin dans la tumeur ne faciliterait pas la fuite de cellules tumorales dans le sang ou la croissance de la tumeur en fournissant davantage de nutriments aux cellules cancéreuses, ou les deux à la fois.

Ces inquiétudes nécessitent des études complémentaires, mais plusieurs observations suggèrent que la croissance des tumeurs et les métastases ne seraient pas favorisées. Pourquoi ? D'un côté, il est vrai

POURQUOI SEULS LES SOLIDES COMPRIMENT LES VAISSEAUX SANGUINS

Beaucoup sont surpris d'apprendre que seule la matrice extracellulaire et les cellules des tumeurs compriment et bloquent les vaisseaux sanguins ; l'augmentation de la quantité de liquide n'intervient pas dans cet effet. Pour expliquer ce qui se passe, on peut faire l'analogie, chère à l'auteur, avec une bouteille en plastique tombée à la mer.



Emily Cooper - source : Lance L. Munn, Laboratoire de biologie tumorale, Faculté de médecine de Harvard et Hôpital général du Massachusetts

que des nutriments parviendraient aux cellules tumorales, qui seraient également plus libres de migrer. Mais d'un autre côté, on réduirait la privation d'oxygène, qui favorise le développement de la tumeur et diminue la capacité de la réponse immunitaire ainsi que l'efficacité de nombreux traitements. En outre, des quantités plus importantes de médicaments et un nombre potentiellement plus élevé de cellules immunitaires se déploieraient dans la tumeur. Des études en cours chez l'animal et l'humain montreront lesquels de ces effets dominant.

Quand nous avons commencé à envisager de combattre le cancer avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, plusieurs chercheurs consultés nous ont dissuadés de suivre cette voie. Comme les agents bloquants diminuent la pression artérielle, ils entraîneraient normalement une diminution de la circulation sanguine et non une augmentation. De plus, des études portant sur l'administration d'angiotensine (qui, contrairement à son blocage, augmente la pression artérielle)

ont révélé une augmentation de la circulation sanguine dans les tumeurs dans de nombreuses études menées chez la souris et l'être humain.

Contre-attaque physique

Toutefois, ces travaux n'ont pas pris en compte les effets de compression de la matrice et un essai visant à évaluer l'efficacité du traitement du cancer par l'angiotensine chez des patients a échoué. Quelques années plus tard, nous avons expliqué l'échec: le médicament n'augmentait que transitoirement la circulation sanguine, vraisemblablement parce que la contrainte compressive a rapidement bloqué les vaisseaux touchés.

En cancérologie, il ne s'agit plus seulement de mieux comprendre les fondements génétiques et cellulaires du cancer. Il faut aussi prendre en compte les forces mécaniques, que les tumeurs solides exploitent pour survivre. Nous pouvons nous servir de nos propres connaissances en physique pour contre-attaquer. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

R. K. Jain, **Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: Bench to bedside to biomarkers**, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31(31), pp. 2205-2218, 2013.

V. P. Chauhan *et al.*, **Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumor blood vessels**, *Nature Communications*, vol. 4, article 2516, 2013.

T. Stylianopoulos *et al.*, **Causes, consequences and remedies for growth-induced solid stress in murine and human tumors**, *PNAS*, vol. 109(38), pp. 15101-15108, 2012.

Toutes les ARCHIVES

■ Pour la Science

■ Dossier
Pour la Science

depuis

1996



maintenant disponibles sur www.pourlascience.fr*

* Numéros à lire en ligne ou téléchargeables en PDF, en vente à l'unité ou accessibles par abonnement.