

De nombreux médecins et biologistes cherchent des composés capables de bloquer l'angiogenèse. Dans les sept dernières années, on a isolé 14 protéines capables de déclencher le développement des vaisseaux sanguins ou de l'arrêter. L'un de ces inhibiteurs naturels de l'angiogenèse est normalement commandé par le gène suppresseur de tumeurs *p53*, participant au développement de nombreux cancers.

L'angiogenèse et la dissémination

L'angiogenèse est une perturbation physiologique : celle de la régulation de la croissance des vaisseaux sanguins. Les capillaires, plus fins que des cheveux, sont disposés de façon que chaque cellule de l'organisme soit en contact avec au moins l'un d'entre eux. Quand une cellule cancéreuse commence à se diviser activement, ses cellules filles s'accumulent et s'éloignent progressivement du capillaire qui nourrissait la cellule initiale. Lorsque quelques millions de ces cellules se sont accumulées, la tumeur de petite taille s'arrête de croître et atteint un état stable, où le nombre de cellules qui meurent est égal au nombre de cellules qui naissent. Cette limite est due en partie au manque de substances nutritives, de facteurs de croissance et d'oxygène. Quand ces tumeurs de petite taille se développent sur la peau ou sur des tissus accessibles (tel le col de l'utérus), on les détecte facilement, mais dans les organes profonds (seins, poumons ou

côlon), elles restent invisibles pendant de longues années. Aucune autre technique que la biopsie ne permet aujourd'hui de détecter les petites tumeurs des organes internes.

Après quelques mois ou quelques années de stabilité, les tumeurs localisées déclenchent parfois le développement de nouveaux capillaires et envahissent le tissu environnant. Elles utilisent alors des protéines naturelles qui déclenchent l'angiogenèse, soit qu'elles produisent elles-mêmes ces protéines, soit qu'elles les trouvent dans le tissu voisin, soit encore qu'elles les fassent produire par d'autres cellules, tels les macrophages.

Toutefois ces protéines ne déclenchent pas toujours l'angiogenèse. Apparemment certaines tumeurs fabriquent deux types de protéines : des protéines qui stimulent l'angiogenèse et des protéines qui l'inhibent. Les proportions de ces deux types de molécules déterminent si la tumeur déclenche ou non l'angiogenèse. En outre, le déclenchement de l'angiogenèse dépend probablement d'une diminution de la production des protéines inhibitrices. Autrement dit, les cellules cancéreuses angiogéniques desserrent les freins naturels qui s'opposent au développement de nouveaux capillaires ; et quand une tumeur est devenue angiogénique, elle le reste.

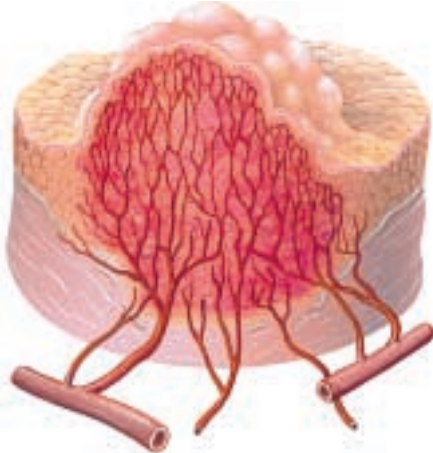
Lorsque cette angiogenèse est déclenchée, des centaines de nouveaux capillaires convergent vers la petite tumeur. Rapidement chaque vaisseau est entouré d'une couche de cellules qui se divisent. Certaines de ces cel-

lules ne déclenchent pas l'angiogenèse, mais elles profitent des capillaires induits par les cellules voisines. La tumeur peut alors se développer rapidement : en quelques mois, son volume atteint jusqu'à un centimètre cube, et le nombre de cellules tumorales atteint un milliard.

Les nouvelles cellules endothéliales sécrètent au moins six protéines qui stimulent la prolifération ou la mobilité des cellules tumorales. Par exemple, dans le cancer du sein, les cellules endothéliales des capillaires tumoraux produisent l'interleukine 6, qui augmente la probabilité que les cellules se séparent de la tumeur, migrent dans la circulation sanguine et se disséminent dans les autres organes : ce composé favorise ainsi les métastases. Certaines métastases sont composées de cellules qui sont déjà angiogéniques et qui se développent rapidement. D'autres, en revanche, ne contiennent que des cellules non angiogéniques ; elles restent latentes pendant des années et peuvent ne devenir angiogéniques qu'après l'ablation ou le traitement de la tumeur initiale.

Les tumeurs qui ont atteint le stade métastatique provoquent souvent des symptômes identifiables. Les tumeurs se révèlent parfois par un syndrome hémorragique (saignements entre les règles, émission sanguine dans les urines, dans les selles, dans les produits d'expectoration). Quand une tumeur mammaire apparaît sur une mammographie, elle est déjà vascularisée (d'où la nécessité de dépister les cancers du sein le plus tôt possible). De même, le fluide abdominal rougeâtre observé dans les cas de cancer ovarien, les douleurs osseuses lors d'un cancer de la prostate, le renflement autour de tumeurs du cerveau et l'obstruction intestinale courante dans les cancers du côlon sont dus à des tumeurs ayant déclenché l'angiogenèse. Certaines molécules libé-

La tumeur continue de se développer et se propage au reste de l'organisme



Après traitement par des médicaments antiangiogenèse, la tumeur rapetisse



1. L'ANGIOGENÈSE est la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle permet la transformation d'un petit amas de cellules anormales, habituellement contrôlé, en une grosse masse tissulaire qui risque de disséminer dans tout l'organisme. Les médicaments qui inhibent l'angiogenèse, par exemple en empêchant l'action de protéines angiogéniques, peuvent réduire la taille des tumeurs et les maintenir à un état de latence.

rées par les tumeurs peuvent provoquer des symptômes tels que la perte de poids ou la formation de caillots sanguins.

Diminution des tumeurs

Aujourd'hui les médecins éliminent généralement les tumeurs par la chirurgie ou par la chimiothérapie. La radiothérapie et la chimiothérapie luttent ensuite contre les cellules cancéreuses qui se seraient dispersées dans l'organisme. La thérapie antiangiogénèse ne cherche pas à détruire les tumeurs, mais, en limitant les apports sanguins de la tumeur, elle vise la

diminution de la masse tumorale et le blocage de sa croissance. Les médicaments antiangiogénèse empêchent la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur et détruisent le réseau anormal de capillaires qui nourrissent la masse cancéreuse.

Deux composés en cours d'analyse sont de puissants inhibiteurs de l'angiogénèse, ce qui suggère qu'ils seront utiles dans le traitement des patients atteints de cancer. David Cheresh et ses collègues de l'Institut Scripps ont découvert la première de ces substances : une protéine qui réagit avec une molécule nommée intégrine, abondante à la surface des cellules endo-

théliales en développement ; quand l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est bloquée, les cellules endothéliales qui proliféraient se mettent à mourir.

Le deuxième composé prometteur est une protéine nommée angiostatine, qui a été découverte dans l'urine de souris par mon collègue Michael O'Reilly. C'est l'un des plus puissants inhibiteurs de l'angiogénèse connus. Chez les animaux, elle arrête presque totalement le développement de vaisseaux sanguins d'une grosse tumeur ou de ses métastases : quand on greffe à des souris des tumeurs humaines de la prostate, du côlon et du sein, et qu'on laisse ces tumeurs jusqu'à ce qu'elles atteignent un pour cent du poids corporel des animaux, l'administration d'angiostatine réduit ces tumeurs à une taille microscopique et les maintient latentes tant que l'administration se prolonge. En outre, l'angiostatine est très spécifique : elle n'inhibe que les cellules endothéliales qui se divisent ; les autres cellules ne sont pas perturbées. Cette spécificité est très intéressante : on n'a détecté ni effets toxiques ni développement de résistance à l'angiostatine.

L'angiostatine est un fragment d'une protéine plus grosse, le plasminogène, qui n'inhibe pas lui-même l'angiogénèse. Ce cas n'est pas isolé : plusieurs protéines inhibitrices de l'angiogénèse sont des morceaux de protéines plus grosses (un fragment de la prolactine, par exemple, est également un puissant inhibiteur). Ainsi, quand l'organisme a besoin d'arrêter une angiogénèse normale, après une cicatrisation ou après l'ovulation, par exemple, une simple dissociation de grosses protéines produit les inhibiteurs nécessaires.

Du laboratoire à l'hôpital

Les études en laboratoire et les essais cliniques en cours indiquent comment les inhibiteurs de l'angiogénèse pourront être utilisés s'ils reçoivent les autorisations de mise sur le marché. Ces composés seront probablement administrés en association avec un traitement classique : à Boston, Beverly Teicher a montré que, chez l'animal, l'association d'inhibiteurs de l'angiogénèse et d'agents chimiothérapeutiques est plus efficace que chacun des traitements administrés

Les inhibiteurs de l'angiogénèse en cours d'essai clinique

Beaucoup de médicaments contre l'angiogénèse sont aujourd'hui testés chez des personnes souffrant de cancer.

Médicament	Mécanisme d'action probable	Statut actuel de l'étude du médicament
CAI	Inhibe l'entrée d'ions calcium dans les cellules, ce qui empêche la prolifération des cellules endothéliales	Phases I et II
CM 101	Induit l'inflammation des tumeurs en détruisant les capillaires en cours de formation	Phase I
Interféron alpha	Diminue la production du FGF, une protéine produite par les cellules tumorales, capable d'induire l'angiogénèse	Phase III
Interleukine 12	Augmente la production d'un inhibiteur de l'angiogénèse nommé protéine inductible 10	Phase I
Marimastat	Inhibe les enzymes utilisées par les cellules lors de leur migration à travers les tissus	Phases II et III
Pentosan polysulfate	Bloque l'action des facteurs de croissance sur les cellules endothéliales	Phase I
Facteur plaquettaire 4	Inhibe la prolifération des cellules endothéliales	Phases I et II
Thalidomide	Le mécanisme exact est inconnu	Phases I et II
TNP 470 (AGM 1470)	Inhibe sélectivement la prolifération et la migration des cellules endothéliales	Phases I et II

Phase I : Petits essais qui évaluent la toxicité et la dose maximale de médicament administrable sans danger.

Phase II : Recherche de l'efficacité

Phase III : Essais importants, afin de comparer la nouvelle thérapie au traitement le plus efficace