

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

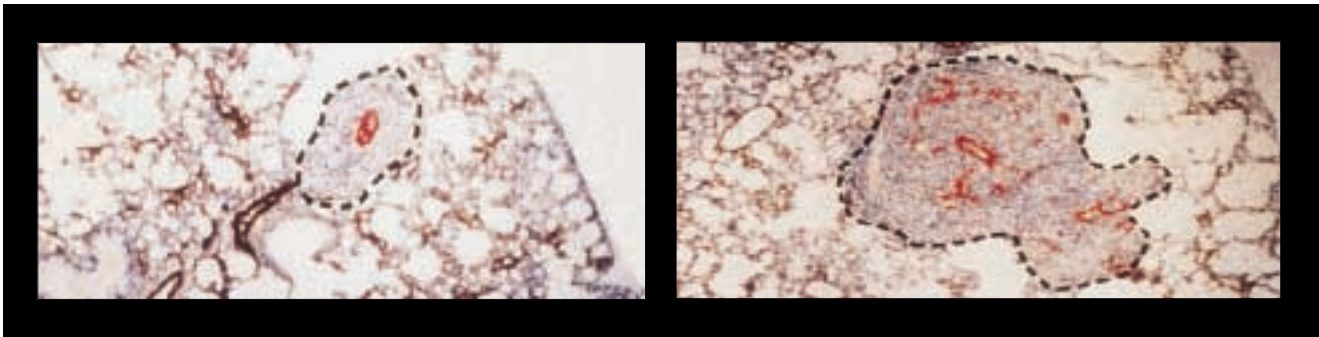
Beaucoup de médicaments contre l'angiogénèse sont aujourd'hui testés chez des personnes souffrant de cancer.

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



2. LORSQUE LES CONCENTRATIONS EN INHIBITEURS de l'angiogénèse, telle l'angiostatine, diminuent le nombre des métastases qui peuvent se développer. Chez la souris, l'angiostatine produite par les cellules d'une grosse tumeur a maintenu les métastases dans le poumon à l'état de lésions de petite taille (à gauche).

Après l'élimination de cette tumeur initiale, la concentration en angiostatine a fortement diminué. À mesure que les vaisseaux sanguins (en rouge) proliféraient, les métastases sont apparues (à droite). Comme cette exérèse est indispensable, les chimiothérapies peuvent prévenir le développement de métastases.

séparément. Dans un des cas étudiés, 42 pour cent des animaux qui n'avaient pas été guéris avec un seul traitement l'ont été avec la combinaison des deux traitements.

Pourquoi cette synergie? Peut-être parce que les deux types de cellules d'une tumeur – les cellules endothéliales et les cellules tumorales – réagissent différemment aux traitements. Les cellules endothéliales ayant un taux de mutations faible, voire nul, elles deviennent rarement résistantes aux médicaments. En outre, une tumeur ne se développe que si une cellule endothéliale apparaît chaque fois que 10 à 100 nouvelles cellules tumorales sont nées (un gramme de tumeur contient approximativement 20 millions de cellules endothéliales et 100 millions à un milliard de cellules tumorales). Aussi les inhibiteurs de l'angiogénèse, en arrêtant le développement des cellules endothéliales, ont un effet amplifié sur les cellules tumorales.

Les cancérologues ont également testé l'association des inhibiteurs de l'angiogénèse et de la radiothérapie. Initialement ils doutaient que l'effet de la radiothérapie serait accru par les agents antiangiogénèse, mais B. Teicher a récemment découvert que le traitement de tumeurs avec des inhibiteurs de l'angiogénèse augmentait effectivement l'efficacité de la radiothérapie chez la souris. Plusieurs médicaments antiangiogénèse, dont le TNP 470 et la minocycline (analogue à la tétracycline, un antibiotique), sont en cours d'étude chez

l'animal, en association avec la radiothérapie.

Après tout traitement classique, telles la chimiothérapie ou la radiothérapie, les inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient être utilisés comme un complément thérapeutique de longue durée contre le cancer. Contre les cancers métastasés, leur administration resterait nécessaire à vie, mais dans d'autres situations, elle pourrait être limitée à de courtes périodes, comme avant l'ablation d'une grosse tumeur. Ce traitement pourrait même être administré de façon intermittente, avec une périodicité mensuelle ou annuelle, afin de maintenir la tumeur en état de dormance. L'absence de résistance à ces produits, ainsi que leur faible toxicité, permettront une utilisation prolongée.

Bien que les biologistes étudient l'angiogénèse depuis plus de 20 ans, sa physiologie reste mal connue. On ignore, par exemple, pourquoi certaines tumeurs, telles celles du col de l'utérus, sont vascularisées plus tôt que d'autres. De surcroît, les inhibiteurs de l'angiogénèse n'ont pas encore subi les tests cliniques : auront-ils des effets secondaires imprévus ou seront-ils moins efficaces chez l'homme que chez la souris?

Si leur efficacité est confirmée, l'industrie pharmaceutique devra apprendre à les produire : beaucoup d'inhibiteurs de l'angiogénèse sont des protéines dont on devra organiser la production en masse.

Malgré les obstacles, les substances antiangiogénèse devraient être une

arme nouvelle contre le cancer. Elles pourraient également se révéler utiles contre d'autres maladies caractérisées par une angiogénèse anormale : la rétinopathie du diabète, la dégénérescence maculaire ou la néovascularisation du glaucome, trois maladies des yeux où des proliférations anormales de vaisseaux détruisent la vision ; des tumeurs bénignes telles que le psoriasis, l'arthrite ou l'angiome pourraient également être sensibles au traitement par des inhibiteurs de l'angiogénèse.

Judah FOLKMAN dirige le Laboratoire de recherches chirurgicales de l'Hôpital pédiatrique de Harvard.

Rakesh K. JAIN, *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, in *Pour la Science*, septembre 1994.

B.A. TEICHER, N. DUPIS, T. KUSOMOTO, M.F. ROBINSON, F. LIU, K. MENON et C.N. COLEMAN, *Anti-angiogenic Agents Can Increase Tumor Oxygenation and Response to Radiation Therapy*, in *Radiation Oncology Investigations*, vol. 2, n° 6, pp. 269-276, 1995.

Judah FOLKMAN, *Tumor Angiogenesis*, in *The Molecular Basis of Cancer*, sous la direction de J. Mendelsohn, P.M. Howley, M.A. Israel et L.A. Liotta, W.B. Saunders, 1995.

M.S. O'REILLY, L. HOLMGREN, C. CHEN et J. FOLKMAN, *Angiostatin Induces and Sustains Dormancy of Human Primary Tumors in Mice*, in *Nature Medicine*, vol. 2, n° 6, pp. 689-692, juin 1996.