

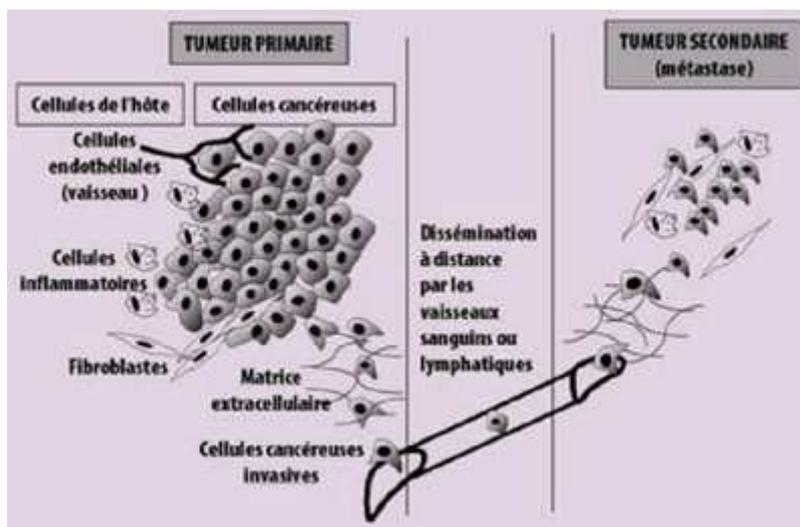
# Cancérologie



*Pour croître, une tumeur cancéreuse a besoin d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui lui apporteront l'oxygène et les éléments nutritifs indispensables à son développement. Depuis les travaux de l'Américain Judas Folkman, ce phénomène qualifié d'angiogenèse tumorale est au centre des recherches de nombreux laboratoires. Aux premiers espoirs déçus en thérapie humaine a répondu un paradoxe, qui dessine une nouvelle voie prometteuse*

Tout commence en 1971 par un article publié dans le *New England Journal of Medicine*. Selon son auteur, Judas Folkman, les tumeurs ont besoin de nouveaux vaisseaux sanguins pour se développer et se disséminer et de la sorte, former des métastases.

En mettant ainsi en exergue le concept d'angiogenèse tumorale, Folkman ouvrait une voie inédite de recherche en cancérologie. Et à l'heure actuelle, les spécialistes sont unanimes pour considérer que la croissance d'une tumeur cancéreuse au-delà de quelques mm<sup>3</sup> serait impossible si des vaisseaux sanguins nouvellement formés ne lui apportaient l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires à son développement. Au départ, la tumeur grandit sans angiogenèse, les éléments nutritifs et l'oxygène diffusant directement à partir des vaisseaux avoisinants. Dans un second temps, cette diffusion devient insuffisante dans la tumeur grandissante et des zones d'hypoxie (manque d'oxygène) y apparaissent. Les cellules tumorales réagissent à l'hypoxie en initiant un programme d'adaptation qui induit l'expression et la sécrétion de facteurs favorisant l'angiogenèse, les facteurs pro-angiogéniques.



*Une tumeur n'est pas uniquement constituée de cellules tumorales, mais comprend également des cellules provenant des tissus avoisinants (cellules de l'hôte) qui constituent le microenvironnement tumoral. Les tumeurs induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angio-genèse) qui favorisent leur croissance et leur offre un accès aux vaisseaux par lesquels les cellules tumorales se disséminent à distance pour former des foyers secondaires ou métastases. Au cours de leur périple, les cellules doivent franchir des obstacles, notamment un réseau complexe de protéines, la matrice extracellulaire.*

En outre, comme l'indique le professeur Agnès Noël, codirectrice du Laboratoire de biologie des tumeurs et du développement (LBTD) au sein du GIGA-Cancer de l'Université de Liège, les modèles expérimentaux utilisés dans les études précliniques ont montré que la néoformation de vaisseaux sanguins n'était pas seulement impliquée dans la croissance des tumeurs, mais les rendait aussi plus agressives et plus invasives. De fait, ces néovaisseaux sont très immatures et faiblement fonctionnels; ils laissent de larges plages hypoxiques au sein de la tumeur. Or l'hypoxie tumorale est reconnue depuis longtemps comme un facteur péjoratif car elle rend la tumeur plus résistante aux traitements anticancéreux, comme la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle favorise également l'agressivité de la tumeur, ainsi que l'invasion tumorale et la propension à former des métastases.

Dans les années 1980, l'accent fut mis sur l'identification des facteurs angiogéniques, ceux-là mêmes qui s'expriment en réponse à l'hypoxie pour stimuler l'apparition de nouveaux vaisseaux. C'est ainsi que furent découverts le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le bFGF (*basic fibroblast growth factor*) et plus tard, le PDGF (*platelet-derived growth factor*).

Très vite, le VEGF polarisa toutes les attentions, ou presque, car il semblait être le facteur potentiellement le plus angiogénique. L'idée était donc: pour faire obstacle à l'angiogenèse, il faut bloquer le VEGF.

## Stratégies anti-VEGF

À la charnière des années 1980 et 1990, les mécanismes d'action du VEGF étaient déjà bien élucidés. D'une part, confirmation était donnée de l'importance de son rôle dans l'angiogenèse. D'autre part, deux stratégies purent être élaborées pour annihiler son action. La première consiste à diriger un anticorps contre lui. La seconde tente de bloquer les récepteurs au VEGF, soit en empêchant la liaison entre le VEGF et son récepteur, soit en inhibant la partie activatrice du récepteur (qui est de type «tyrosine kinase»), réduisant ainsi au silence la cascade d'événements qu'il engendre. *«Un problème se pose néanmoins: le manque de spécificité de l'inhibition des récepteurs de type tyrosine kinase, cette famille de récepteurs n'étant pas dédiée au seul VEGF, dit Agnès Noël. En d'autres termes, nous ne connaissons pas toutes les conséquences de cette stratégie.»* Quoiqu'il en soit, les deux principales approches susmentionnées pour bloquer l'action du VEGF se sont révélées efficaces dans tous les modèles de tumeurs induites chez la souris, démontrant qu'une monothérapie anti-VEGF peut guérir les souris porteuses de tumeurs.

C'est dans ce contexte qu'en 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA - États-Unis) donna son approbation à l'utilisation, en médecine humaine, d'un premier anticorps anti-angiogénique, le bevacizumab (Avastin®), pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Par la suite, ce médicament fut également testé dans d'autres types de tumeur. Si l'Avastin®, en monothérapie, procure certains bénéfices dans quelques cancers (côlon, rein), il en est dépourvu dans d'autres. Après plusieurs études cliniques, il ne semble pas avoir d'avenir en monothérapie, mais seulement en combinaison avec une radiothérapie ou une chimiothérapie. *«Chez l'homme, les bénéfices sont mineurs par rapport aux espoirs de départ»*, commente Agnès Noël.

Pourquoi cette discordance entre les résultats précliniques (animal) et les observations cliniques ? C'est ce qu'essaient de comprendre les laboratoires. Durant la première phase des études sur l'angiogenèse, soit pendant plus de trente ans, tous les regards se sont focalisés sur les cellules endothéliales (1). De la sorte, la recherche s'est inscrite dans une vision parcellaire du phénomène de l'angiogenèse. À l'opposé de la lumière sanguine, la paroi des vaisseaux est en effet tapissée de «cellules murales», les péricytes, qui assurent la maturation et la stabilité de ceux-ci.

## Une nouvelle voie

Dans les tumeurs, les vaisseaux nouvellement formés sont généralement plus tortueux, moins fonctionnels et plus perméables que des vaisseaux «normaux». Ils sont moins recouverts de péricytes et donc moins stables. Aujourd'hui, on sait que bloquer le VEGF aboutit à une meilleure maturation des vaisseaux et, par conséquent, à une «normalisation de la vascularisation tumorale». Cette situation tient du paradoxe, puisqu'au départ, le but était d'empêcher la croissance de la tumeur en provoquant son asphyxie et en la privant de nutriments.

Ce paradoxe a néanmoins ouvert une nouvelle voie. La normalisation de la vascularisation tumorale induite par un traitement anti-angiogénique homogénéise la perfusion tumorale. Cela permet une meilleure distribution des drogues de chimiothérapie au sein de la tumeur et favorise en outre l'oxygénation tumorale. Or, si l'oxygène est indispensable à la survie cellulaire, il l'est également à l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ainsi, l'hypoxie rend les cellules tumorales trois fois plus résistantes à la radiothérapie. *«Si ces concepts de normalisation et de synergie entre les anti-angiogéniques et les traitements anticancéreux sont bien documentés dans les modèles animaux, la preuve formelle reste à faire chez l'homme»*, insiste le professeur Philippe Coucke, chef du service de radiothérapie du CHU de Liège.

Agnès Noël indique pour sa part que, chez l'homme, le couplage d'un traitement anti-VEGF et d'une chimiothérapie ne représente aujourd'hui une plus-value que dans certains types de cancers, principalement ceux pour lesquels les traitements existants sont peu efficaces, et que, globalement, cette stratégie s'est révélée plutôt décevante. Le concept qui la sous-tend est-il voué à l'échec pour autant ? *«Non, estime-t-elle. Jusqu'à présent, nous avons travaillé sur des modèles trop simples en nous focalisant sur les seules cellules endothéliales. Désormais, nous devons notamment nous atteler à élucider le dialogue qu'elles entretiennent avec les péricytes et considérer la tumeur comme un écosystème complexe.»*

Se référant à la radiothérapie, Philippe Coucke explique qu'une normalisation de la vascularisation tumorale devrait théoriquement permettre de contourner un des grands écueils auxquels se heurte cette technique: la radiorésistance (2) des régions tumorales hypoxiques. Il ajoute: *«Malgré le traitement anti-angiogénique, il restera des régions hypoxiques dans la tumeur. Fractionner la radiothérapie en de multiples séances permet d'éradiquer en premier les cellules tumorales localisées dans les zones les mieux vascularisées, ce qui favorise une reperfusion et une réoxygénation des régions tumorales initialement peu oxygénées et, dès lors, dans un deuxième temps (lors des séances de radiothérapie suivantes), leur réponse aux rayons.»*

## Le bon timing

Malheureusement, on n'a pas encore pu déterminer chez l'être humain la manière optimale d'associer les molécules anti-angiogéniques et la radiothérapie. La question est délicate, d'autant que l'administration d'un anti-VEGF induit probablement une augmentation transitoire de l'hypoxie, en raison de l'élimination d'un certain nombre de vaisseaux en formation, fussent-ils tortueux et peu adéquats. Il convient donc de déterminer la séquence optimale (ordre, délai, durée) de mise en œuvre des traitements combinés. Quelques essais cliniques ont porté sur l'association d'une chimiothérapie et d'un traitement anti-angiogénique, en particulier dans le cancer du poumon. Ces essais furent peu probants, voire délétères. Selon le professeur Coucke, la raison de ces échecs tient probablement au fait que les deux drogues ont été délivrées simultanément. Des essais ultérieurs, où l'anti-angiogénique a été donné après la chimiothérapie, se sont révélés plus prometteurs.

Il est donc impératif de trouver la fenêtre temporelle la plus appropriée pour combiner la chimiothérapie ou la radiothérapie, d'une part, et un traitement anti-angiogénique, d'autre part. Pour l'heure, aucune direction précise ne se dessine. Et d'ailleurs, la fenêtre temporelle en question est-elle identique pour chaque type de tumeur et pour chaque type de patient ? Non, sans doute. *«De surcroît, si l'on considère le coût d'une molécule comme l'Avastin®, on conçoit aisément la nécessité absolue de définir des critères très stricts qui permettront de sélectionner a priori les patients susceptibles de bien répondre à ce type de thérapie»*, déclare Philippe Coucke.

## Résistance aux anti-VEGF

Au CHU de Liège, le docteur Philippe Martinive coordonne un essai clinique où est associé de façon synchrone, en préopératoire, un anti-angiogénique de la famille des inhibiteurs «tyrosine kinase», le sunitinib (Sutent®), à des séances de radiothérapie et ce, dans le cadre du cancer du rectum. S'offre ainsi l'opportunité de réaliser, parallèlement à ce traitement bicéphale, des évaluations successives du métabolisme tumoral par imagerie fonctionnelle (PET scan, IRM fonctionnelle). Ensuite, après l'excision chirurgicale, il sera procédé à l'examen anatomopathologique de chaque pièce opératoire afin d'y déceler d'éventuelles modifications dans la vascularisation tumorale et de les mettre en relation avec les résultats fournis préalablement par l'imagerie fonctionnelle.

*«Actuellement, on voit fleurir des essais cliniques où sont associés la chimiothérapie, la radiothérapie et l'emploi de molécules anti-angiogéniques, fait remarquer Philippe Coucke. Ces initiatives me paraissent prématurées. Dans la mesure où l'on ignore les interactions entre ces modalités prises deux par deux, on peut difficilement démêler l'écheveau lorsqu'on s'intéresse à la combinaison des trois. Dans le même ordre d'idées, l'étude des interactions entre la chimiothérapie et l'administration de médicaments anti-angiogéniques se complique du fait que la chimiothérapie adopte souvent le profil d'une polychimiothérapie.»*

Le problème se pose de façon d'autant plus aiguë que les anti-angiogéniques, comme le bevacizumab (Avastin®), ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Des problèmes d'hypertension, éventuellement d'hémorragie, ont été décrits chez certains patients. Il résulte parfois de ces multiples associations médicamenteuses, une toxicité tellement importante qu'elle oblitère le bénéfice d'un traitement anti-angiogénique.

Plusieurs molécules actuellement en cours d'étude seraient de nature, on l'espère, à réduire les risques de type cardiovasculaire. *«De toute façon, il existe un large consensus pour considérer que les anti-angiogéniques devront être combinés avec d'autres modalités thérapeutiques et délivrés dans une fenêtre temporelle bien précise, mais encore à définir»*, commente Agnès Noël.

La chercheuse insiste sur un autre problème: les tumeurs développent une résistance envers les traitements anti-VEGF. Comme l'eau qui se joue des obstacles jalonnant sa route, elles semblent contourner la difficulté au bout d'un moment en induisant l'expression d'autres facteurs angiogéniques que le VEGF, qui prennent le relais. Toujours selon elle, *«il est probable qu'on ne pourra pas se limiter à utiliser un seul anti-angiogénique, mais qu'il faudra bloquer différentes voies inductrices de l'angiogénèse.»*

Précisément, le LBTD a entrepris des travaux ayant pour objectif d'élucider les mécanismes de résistance des tumeurs vis-à-vis des anti-VEGF. Ces recherches (l'un des axes du programme d'excellence *NeoAngio*), qui viennent à peine d'être initiées, en sont au stade du développement de modèles expérimentaux. Une hypothèse fait néanmoins son chemin: il se pourrait que ce soient les fibroblastes (3) présents dans les tumeurs qui, au terme du «dialogue» qu'ils entretiennent avec les cellules cancéreuses, induisent la résistance à l'égard des anti-VEGF en produisant des facteurs angiogéniques alternatifs.

Pour clore, signalons que les recherches sur l'angiogénèse, initialement polarisées sur le seul cancer, sont susceptibles de se forger des débouchés dans d'autres pathologies. Ainsi, depuis cinq ans environ, les anti-angio-géniques sont employés avec un certain succès pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge. «*C'est le seul traitement qui fait montre d'une réelle efficacité avec, dans certains cas, une récupération de l'acuité visuelle*», signale le professeur Noël en guise de conclusion.

**Philippe LAMBERT**  
[ph.lambert.ph@skynet.be](mailto:ph.lambert.ph@skynet.be)

---

(1) Cellules qui tapissent la lumière des vaisseaux sanguins. [Retour](#)

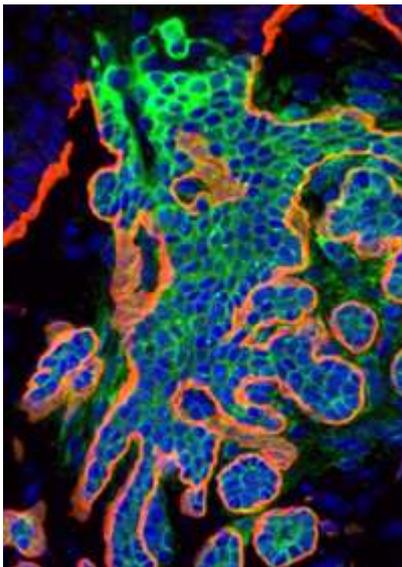
(2) Résistance à la radiothérapie. [Retour](#)

(3) Cellules participant à la synthèse des constituants du tissu conjonctif. [Retour](#)

---

### Une découverte importante

Pour la plupart des types de cancers, on ignore quelle est la cellule à l'origine de l'initiation tumorale. En mars, l'équipe du docteur Cédric Blanpain, chercheur qualifié du FNRS au sein de l'*Institut de recherche interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire (IRIBHM)* de l'ULB, a bénéficié d'une publication dans *Nature Cell Biology* pour un article intitulé *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*, dont le premier auteur est Khalil Kass Youssef, boursier FRIA. Non seulement les chercheurs de l'ULB ont identifié les cellules à l'origine du carcinome basocellulaire (BCC), le cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme, mais ils ont aussi balisé une voie nouvelle, applicable à l'ensemble des tumeurs malignes, pour l'élucidation des mécanismes moléculaires se manifestant à chaque étape de la cancérisation.



Sur le plan histologique, le BCC ressemble à des follicules pileux désorganisés. Par ailleurs, il exprime les marqueurs folliculaires. «*Aussi la communauté scientifique a-t-elle cru, en toute bonne foi, que le carcinome basocellulaire trouvait son origine au niveau du follicule pileux*», rapporte Cédric Blanpain. Misant sur une approche génétique ingénieuse permettant d'activer le gène (SmoM2) responsable du BCC dans différents sous-compartiments de la peau de souris transgéniques, les biologistes de l'ULB ont montré que cette attribution était erronée.

L'équipe de Cédric Blanpain a conçu et mis au point une nouvelle méthodologie, l'analyse clonale de l'origine des cancers, qui lui permet d'activer le gène responsable du BCC dans des cellules épidermiques isolées et de suivre leur devenir au cours du temps. «*Applicable également aux autres cancers, cet outil est très puissant pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la progression tumorale*», commente Cédric Blanpain. Couplée à des analyses tridimensionnelles de la peau, cette technique révéla que le carcinome basocellulaire n'avait pas pour point de départ les cellules souches du follicule pileux, mais celles de l'épiderme interfolliculaire, dans 93% des cas, et celles de la jonction entre ce dernier et le follicule dans les autres cas.

Un autre élément intéressant mis en exergue par Cédric Blanpain, Khalil Kass Youssef et leurs collègues est que les progéniteurs issus des cellules souches mutées de l'épiderme interfolliculaire doivent avoir arrêté de se différencier et acquis une identité folliculaire avant de permettre le développement d'un cancer invasif. Ce qui, d'une part, explique pourquoi le BCC exprime les marqueurs folliculaires et, d'autre part, rend compte du fait que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne portent pas nécessairement la signature de son origine cellulaire.

Au-delà des travaux relatés dans *Nature Cell Biology*, l'équipe bruxelloise s'investit depuis plusieurs mois dans la caractérisation des événements moléculaires qui, étape après étape, conduisent de la mutation initiale de la cellule souche interfolliculaire au développement d'un cancer invasif. L'espoir est de trouver, dans un second temps, des molécules capables d'inhiber telle ou telle protéine critique du processus de cancérisation afin d'en provoquer l'arrêt.

***Philippe LAMBERT - N°260***

Illustrations



• *Le professeur Agnès Noël, codirectrice du Laboratoire de biologie des tumeurs et du développement (LBDT) au sein du GIGA-Cancer de l'ULg.  
(Photo: Ph.Lambert)*



• *Philippe Coucke, chef du service de radiothérapie du CHU de Liège.  
(Photo: Ph.Lambert)*