

40 ans déjà... mais un article on ne peut plus d'actualité ! L'angiogenèse tumorale est-elle la clé de l'immortalité de Judah Folkman ?

Joseph Gligorov
Service d'oncologie médicale,
APHP Tenon-APREC, Paris
<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

J'avais 4 ans, je n'imaginai pas encore être médecin et mon magazine du jeudi était *Spirou* et non le *New England Journal of Medicine* (NEJM).

Pourtant, le 18 novembre 1971, page 1 182 de cette revue, un article – entre review et interview – laissait le champ libre à Judah Folkman. Il allait non seulement exposer les bases de la compréhension de l'angiogenèse tumorale mais également parier sur les stratégies et moyens thérapeutiques ciblant ces phénomènes. Il définissait une nouvelle arme anticancéreuse : l'anti-angiogenèse [1]. En 5 pages il délivrait une multitude d'informations encore utiles à ce jour pour essayer d'interpréter les résultats des traitements anti-angiogéniques en oncologie et générer les espoirs futurs qui en découlent. C'est une approche philologique (au sens platonicien du terme) du texte de Folkman que je vous propose.

Ce qui semblait déjà établi

1- La plupart des cancers ne peuvent se développer durablement sans angiogenèse

Folkman imagine déjà – *au vu des caractéristiques anatomopathologiques et des modèles précliniques* – une hiérarchisation de l'importance de l'angiogenèse en fonction des types tumoraux. Ainsi il présente l'importance de ce phénomène pour les tumeurs cérébrales, les carcinomes et parie sur l'absence d'intérêt pour certains sarcomes comme les chondrosarcomes. Il n'évoque pas l'importance possible de l'angiogenèse dans les tumeurs hématologiques mais, depuis, l'angiogenèse médullaire associée aux leucémies, myélomes et myélodysplasies a été non seulement démontrée [2] mais, de plus, le rôle joué dans l'angiogenèse tumorale par certaines cellules pro-inflammatoires d'origine médullaire [3] et surtout l'existence d'un progéniteur commun aux cellules endothéliales et aux cellules hématopoïétiques, l'hémangioblaste [4], ont démontré l'ubiquité de ce phénomène au niveau cancérologique.

2- Il existe une interaction très forte entre les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales, se traduisant par une stimulation mutuelle de leur prolifération

Folkman citait à l'époque les travaux de Tannock étudiant la différence de vitesse de prolifération entre les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales dans un modèle de cancer du sein chez la souris [5]. Il démontrait un lien entre cinétique de prolifération des cellules tumorales et leur distance par rapport aux vaisseaux, permettant non seulement d'expliquer les différences de cinétique de prolifération d'un endroit à l'autre de la tumeur, mais également la possibilité d'agir sur la prolifération tumorale en réduisant sa vascularisation. Il est intéressant de remarquer que, dans un article récent essayant de clarifier la définition moléculaire des différents sous-types de cancers du sein, ce sont ceux souvent associés à une prolifération plus importante (« *HER2 enriched* », « *Basal like* » et à un moindre degré « *claudin low* ») qui ont les taux de VEGF les plus élevés [6].

3- L'induction d'une vascularisation tumorale est liée à la sécrétion d'un facteur par les cellules tumorales

Baptisé *Tumor-Angiogenesis Factor* (TAF), celui-ci a été isolé préférentiellement de liquide d'ascite, là encore un modèle qui présageait l'importance possible de l'inhibition du VEGF dans le cas d'épanchements tumoraux [7]. Il s'agit en fait d'un complexe constitué d'acides ribonucléiques, de protéines, de carbohydrates et de lipides. C'est à partir du TAF que furent identifiés les premiers facteurs pro-angiogéniques : *Fibroblast Growth Factors* 1 et 2 (FGF-1 et 2) [8] et *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) [9, 10]. Folkman constate également que, privé de TAF, la néo-angiogenèse tumorale disparaît en quelques jours. Par ailleurs, même s'il existe d'autres situations biologiques et cliniques où l'angiogenèse est fortement présente – comme l'inflammation ou la

SOMMAIRE

Éditorial

Joseph Gligorov 2

Dossier : Les biomarqueurs

Émergence de biomarqueurs de la réponse aux anti-angiogéniques
Bernard Lévy 4

Microparticules et cancers
Auréli S. Leroyer, Romaric Lacroix,
Françoise Dignat-George 7

Les voies de signalisation

Les intégrines et l'angiogenèse
Jacques Robert 10

Revue

Bevacizumab et variations des CTC et CEC
François-Clément Bidard, Jean-Yves Pierga 13

Note de lecture

Anticorps monoclonaux anti-VEGF en ophtalmologie
Bernard Lévy 15

grossesse – il lui semble que ces processus diffèrent. Il ne retrouve pas de TAF au niveau tissulaire normal, à l'exception du placenta, et constate une différence importante entre l'angiogenèse associée aux processus inflammatoires et celle liée aux cancers. La première est sous influence des hormones stéroïdes alors que la seconde ne l'est pas.

Quarante ans plus tard il est admis que la vascularisation cancéreuse paraît différente de l'angiogenèse « normale », aberrante et anarchique et qu'elle est associée à un turn-over rapide des cellules endothéliales [11].

Ce qui allait être une vision géniale

4- La notion de cellules tumorales dormantes et de switch angiogénique

À partir des modèles précliniques, Folkman émet l'hypothèse d'une croissance tumorale possible sans angiogenèse dans une première phase jusqu'à une taille tumorale de 2-3 mm, puis un arrêt de cette croissance sans mort cellulaire. Après stimulation par le TAF, les tumeurs se mettent à « repousser ». Folkman non seulement établit un pont avec Hadfield qui avait introduit près de 20 ans auparavant la notion de cellules dormantes [12], mais également avec Paget qui évoquait plus d'un siècle plus tôt l'importance de l'environnement sur la croissance tumorale [13]. Les éléments du puzzle se mettent en place. Éviter le processus métastatique, c'est possiblement empêcher l'entrée en cycle des cellules cancéreuses dormantes en inhibant le signal pro-angiogénique ou « *switch* », nécessaire à cette interaction entre cellules endothéliales et cellules tumorales.

Vingt-cinq ans plus tard il publiera avec Hanahan de nouveaux travaux démontrant l'existence et l'importance de ce *switch* angiogénique également à la phase précoce de la carcinogenèse, voire même au stade non invasif, possiblement induit (entre autres) par l'hypoxie [14].

Toutefois, l'importance du *switch* angiogénique au moment de la prise évolutive de la maladie reste une hypothèse importante et semble à ce jour liée soit à l'activation de voies de prolifération, soit à l'interaction avec des cellules inflammatoires du stroma [15].

5- L'angiogenèse tumorale comme cible thérapeutique

Une succession d'échanges entre Folkman et La Salle va le conduire à énoncer des principes essentiels en ce qui concerne

les stratégies anti-angiogéniques :

– il semble qu'agir sur la vascularisation de la tumeur primitive en cas de maladie métastatique puisse avoir également une action sur les métastases. C'est donc l'approche « néoadjuvante » et/ou (micro) métastatique d'emblée qui semblerait assez appropriée pour évaluer correctement l'action anti-angiogénique et l'interaction entre tumeur primitive et cellules métastatiques ou dormantes ;

– il devrait y avoir une synergie entre les thérapies anti-angiogéniques et la chimiothérapie car l'anoxie tumorale pourrait rendre la tumeur plus sensible à ces traitements...

N'avons-nous pas constaté régulièrement une augmentation des taux de réponses lors de l'administration concomitante d'anti-angiogéniques à une chimiothérapie comparée à une chimiothérapie seule ?

– c'est l'immunisation contre le TAF qui semblait être la plus intéressante pour Folkman, soit par le biais d'une immunité humorale, soit peut-être encore mieux pour lui par le biais d'une immunisation cellulaire, car il évoque la possibilité de résistance « mécanique » à l'utilisation d'anticorps (AC) anti-TAF. En effet, si la tumeur n'est plus vascularisée du fait des AC mais qu'il persiste une sécrétion résiduelle de TAF, les AC ne pourront pas accéder à la tumeur du fait de la destruction des vaisseaux... Ce constat simple et déroutant pose la question de la résistance, des modalités d'administration et des périodes de traitement ou d'arrêt du traitement anti-angiogénique au long cours sur des maladies devenues en partie chroniques...

– enfin et surtout, ce qui compte pour Folkman c'est d'agir juste avant le *switch* et identifier précisément cet instant. Le corollaire est donc que toute thérapie anti-angiogénique visant à réduire l'apparition de métastases (situation adjuvante par exemple) n'a de chances d'être efficace que si elle encadre ce *switch*...

Ces concepts, après l'identification du VEGF [9, 10] et la possibilité technique de fabriquer des anticorps monoclonaux à visée thérapeutique [16] sont à l'origine du développement, des bénéfices, et de certains échecs des anti-angiogéniques dans différentes situations en cancérologie.

6- La mise en évidence biologique du switch : la clé de l'énigme ?

Toujours dans le cadre de l'échange avec La Salle, Folkman mentionne à plusieurs reprises l'impossibilité de doser le TAF dans le sérum des patients et donc...



d'identifier les populations candidates à un traitement anti-angiogénique. L'enjeu est encore plus important lorsqu'il s'agit d'identifier l'instant du fameux *switch*, mais aucun test, à ce jour encore, ne permet d'améliorer nos stratégies de sélection des patients à traiter et des situations à définir...

Je m'arrêterai là, car si l'analyse devient beaucoup plus longue que l'énoncé, je risque de vous lasser... si ce n'est déjà fait, auquel cas je vous prie de m'excuser ! Retenez seulement que 25 ans plus tard Folkman sera invité pour la même rubrique dans le même journal et, si *VEGF Actu* est toujours là dans 25 ans pour parler de ce second papier, c'est que nous aurons encore des choses à chercher...

« *Le chemin est plus important que le but lui-même* » Lao Tseu.

Voilà donc ma modeste contribution à ce numéro où vous trouverez, inscrits dans la lignée des thématiques de l'article de Judah Folkman il y a 40 ans, des articles sur les biomarqueurs (Bernard Lévy), les cellules endothéliales et tumorales circulantes (François-Clément Bidard), les voies de signalisation de l'angiogenèse (Jacques Robert), l'angiogenèse non tumorale (Bernard Lévy), les nouvelles approches thérapeutiques (Françoise Dignat-George).

Bonne lecture

Conflits d'intérêts : Roche (essai clinique et conférences/bevacizumab, soutien financier/recherche). Pfizer Bayer (soutien financier/recherche).

Références

1. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
2. Li WW, et al. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 622-31.
3. Qian BZ, et al. *Cell* 2010 ; 141 : 39-51.
4. Kennedy M, K et al. *Nature* 1997 ; 386 : 488-93.
5. Tannock IF. *Cancer Res* 1970 ; 30 : 2470-6.
6. Prat A, et al. *Mol Oncol* 2011 ; 5 : 5-23.
7. Kraft A, et al. *Cancer* 1999 ; 85 : 178-87.
8. Folkman J, et al. *Science* 1987 ; 235 : 442-7.
9. Leung DW, et al. *Science* 1989 ; 246 : 1306-9.
10. Plouët J, et al. *Embo J* 1989 ; 8 : 3801-6.
11. Nagy JA, et al. *Semin Thromb Hemost* 2010 ; 36 : 321-31.
12. Hadfield G. *Br Med J* 1954 ; 2 : 607-10.
13. Paget S. *Lancet* 1889 ; 133 : 571-3.
14. Hanahan D, et al. *Cell* 1996 ; 86 : 353-64.
15. Hanahan D, et al. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.
16. Kohler G, et al. *Nature* 1995 ; 256 : 495-7.