

# Les nouveaux anti-angiogéniques : l'exemple des inhibiteurs d'intégrines dans le glioblastome

Sallouha Aidoudi Ahmed  
 Inserm U916 Vinco, Institut Bergonié, Bordeaux  
[salouaaidoudi@yahoo.fr](mailto:salouaaidoudi@yahoo.fr)

## Les glioblastomes

Les glioblastomes sont des tumeurs cérébrales primitives très agressives et très vascularisées et présentent un très mauvais pronostic. Après le diagnostic initial, la médiane de survie varie entre 8 et 15 mois pour les astrocytomes de grade IV et entre 12 et 24 mois pour les astrocytomes de grade III. La thérapie standard des astrocytomes de grade IV consiste à associer la radiothérapie et la chimiothérapie (temozolomide). Malheureusement, cette association n'augmente que très marginalement le taux de survie avec un taux de récurrence très important.

Après rechute, le pronostic est encore plus sombre, avec une médiane de survie de 3 à 9 mois. En cas de récurrence, les patients peuvent bénéficier d'une réintervention, de radiothérapie et de différents agents chimiothérapeutiques. Certains agents cytotoxiques en association à la radiothérapie ont réussi à améliorer le taux de survie, mais cet effet bénéfique reste faible et marginal.

Certes, ces différents traitements ont permis une prise en charge des patients atteints de glioblastomes, mais de nombreux progrès restent à faire, notamment dans l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## Un traitement anti-angiogénique des glioblastomes ?

Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires de cancérogenèse



des glioblastomes a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, dont l'angiogénèse. Les glioblastomes de haut grade sont caractérisés par une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation [1]. Cette vascularisation tumorale est impliquée d'une part, dans l'acquisition d'un phénotype plus agressif de cette maladie et, d'autre part, dans la radio- ou dans la chimio-résistance. Dans les années 1990, l'équipe du Professeur David Cheresh (*The Scripps Research Institute*, La Jolla, États-Unis) a montré que les intégrines  $\alpha v \beta 3$ , et dans certains cas  $\alpha v \beta 5$ , sont surexprimées à la surface des vaisseaux entourant les tumeurs, en particulier à la surface des cellules endothéliales au cours de la prolifération. Ce phénomène joue un rôle majeur dans l'induction de l'angiogénèse tumorale [2, 3]. En effet, la même équipe a montré que des inhibiteurs de ces intégrines sont capables de bloquer significativement l'angiogénèse et la métastase des cancers [4, 5]. Dans le cas des glioblastomes, Bello *et al.* ont montré que les intégrines  $\alpha v \beta 3$  et  $\alpha v \beta 5$  sont aussi surexprimées à la surface des vaisseaux des glioblastomes et que l'augmentation de l'expression de ces intégrines vasculai-

res est corrélée avec l'acquisition du phénotype agressif des glioblastomes [6]. L'administration d'un peptide inhibiteur spécifique des intégrines  $\alpha\beta 3$  et  $\alpha\beta 5$ , le cilengitide [7, 8], ainsi que d'autres inhibiteurs des intégrines, inhibent l'angiogenèse et la croissance des glioblastomes [9, 10].

## Le cilengitide

Le cilengitide est un pentapeptide cyclique capable de bloquer spécifiquement l'activation des intégrines  $\alpha\beta 3$  et  $\alpha\beta 5$  [11] et l'angiogenèse tumorale des cancers, y compris les glioblastomes. Des études précliniques ont montré que l'administration de ce peptide inhibe l'angiogenèse, la croissance et la métastase des cancers de différents tumeurs solides [12]. Des essais cliniques de phase II du cilengitide ont été réalisés sur les cancers du poumon et de la prostate [13] et des essais de phases II et III sur les glioblastomes.

Des études précliniques ont montré que l'administration du cilengitide inhibe l'angiogenèse et la croissance des glioblastomes orthotopiques [7, 8]. Ces effets ont été attribués aux effets anti-angiogéniques du cilengitide [8]. En effet, cette étude a montré, à l'aide de marquage spécifique des vaisseaux (CD31), que l'administration du cilengitide prévient la croissance des glioblastomes via un blocage du processus de la néovascularisation tumorale. Toutefois, sachant que les intégrines  $\alpha\beta 3$  et  $\alpha\beta 5$  sont exprimées à la fois à la surface des vaisseaux entourant les glioblastomes et des cellules tumorales [6], un effet conjoint anti-angiogénique et antitumoral de ce produit sur les glioblastomes est très probable. Des expériences utilisant le modèle de xénogreffes orthotopiques de glioblastome chez la souris *nude* corroborent cette idée [14]. Ces études ont montré que l'administration du cilengitide chez la souris bloque la croissance des glioblastomes en induisant l'apoptose à la fois des cellules gliales et des vaisseaux entourant ces tumeurs. Ces observations augmentent l'intérêt de l'utilisation de ce peptide dans le traitement des glioblastomes. D'autre part, il a été montré que l'abondance de vitronectine (ligand naturel des intégrines  $\alpha\beta 3$  et  $\alpha\beta 5$ ) dans le micro-environnement des glioblastomes de haut grade dans le cerveau joue un rôle important dans la survie [15] et l'invasivité de ces tumeurs [16]. Ces résultats peuvent expliquer d'une part, la sensibilité de ces tumeurs au cilengitide et, d'autre part, la sélectivité de l'effet du

peptide sur les glioblastomes orthotopiques par rapport aux glioblastomes ectopiques [7].

Ces résultats précliniques prometteurs ont été à la base des essais cliniques chez les patients atteints de glioblastomes. Les essais cliniques de phase I chez les patients récidivants ont montré que le cilengitide est bien toléré avec des réponses durables qui semblent être liées à des changements relatifs du débit sanguin cérébral [17]. Une autre étude de phase I chez les enfants avec des tumeurs du cerveau réfractaires a montré une bonne tolérance avec une réponse complète dans un sous-ensemble de patients [18].

Un essai de phase II avec le cilengitide a montré une efficacité antitumorale avec une très faible toxicité chez les patients atteints de glioblastomes récidivants [19]. Une autre étude de phase I/II a examiné l'effet du cilengitide chez les patients atteints de glioblastomes nouvellement diagnostiqués et a montré que 69 % des patients étaient sans progression à 6 mois. De façon intéressante, cette étude a noté que les patients présentant une faible expression de l'O<sup>6</sup>-méthylguanine ADN-méthyltransférase (MGMT), en raison de la méthylation de son promoteur, présentent un taux plus élevé (91 %) de survie sans progression à 6 mois [20, 21]. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que la méthylation du promoteur de MGMT est corrélée à un mauvais pronostic et à une résistance des glioblastomes au traitement standard tel que le temozolomide.

Ces résultats encourageants ont permis de lancer une étude de phase III avec le cilengitide qui a débuté en octobre 2008 et dont la fin est prévue en novembre 2012. L'essai est Centric et prévoit de recruter environ 500 patients et d'évaluer l'effet du cilengitide en combinaison avec le temozolomide et une radiothérapie sur la survie des patients présentant une méthylation importante du promoteur de MGMT. L'essai est réservé aux adultes entre 18 et 70 ans, nouvellement diagnostiqués. Les patients sont séparés après un tirage au sort en deux bras : l'un reçoit le traitement standard (radiothérapie couplée à une chimiothérapie à base de temozolomide), l'autre reçoit le même traitement standard combiné deux fois par semaine à une dose intraveineuse de cilengitide (2 000 mg). C'est le premier essai de phase III en oncologie réalisé avec un antagoniste des intégrines. Plusieurs centres d'Asie, d'Europe et des États-Unis (y compris la France) devraient y participer et les résultats sont attendus au cours de l'année 2016.

## Conclusion

Depuis plus de trente ans, peu d'avancées significatives ont été réalisées dans la prise en charge des gliomes de grade III et IV. Les résultats prometteurs du cilengitide et aussi du bevacizumab (anti-VEGF) (*VEGF Actu*, septembre 2008, n° 11) démontrent que l'angiogenèse est une nouvelle cible thérapeutique majeure des glioblastomes. Un grand pas en avant dans la prise en charge des glioblastomes vient donc d'être franchi. Toutefois, il est crucial, pour le bon déroulement de l'utilisation de ces inhibiteurs anti-angiogéniques en clinique, de contrôler la réponse et la toxicité (par des méthodes d'imagerie fonctionnelle et métabolique) et de définir la meilleure association avec la chimiothérapie.

## Références

1. Fischer I, et al. *Brain Pathol* 2005 ; 15 : 297-310.
2. Friedlander M, et al. *Science* 1995 ; 270 : 1500-2.
3. Brooks PC, et al. *Science* 1994 ; 264 : 569-71.
4. Brooks PC, et al. *Cell* 1994 ; 79 : 1157-64.
5. Desgrosellier JS, et al. *Nature Reviews* 2010 ; 10 : 9-22.
6. Bello L, et al. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 380-9.
7. MacDonald TJ, et al. *Neurosurgery* 2001 ; 48 : 151-7.
8. Yamada S, et al. *Neurosurgery* 2006 ; 59 : 1304-12.
9. Chatterjee S, et al. *J Neurooncol* 2000 ; 46 : 135-44.
10. Lamfers ML, et al. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 5736-42.
11. Smith JW, et al. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 12267-71.
12. Buerkle MA, et al. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 788-95.
13. Beekman KW, et al. *Clin Genitourin Cancer* 2006 ; 4 : 299-302.
14. Taga T, et al. *Int J Cancer* 2002 ; 98 : 690-7.
15. Uhm JH, et al. *Front Biosci* 1999 ; 4 : 188-99.
16. Gladson CL, et al. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1924-32.
17. Nabors LB, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1651-7.
18. MacDonald TJ, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 919-24.
19. Reardon DA, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5610-7.
20. Stupp R, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2712-8.
21. Stupp R, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (suppl.) : 2000.