

Intérêts thérapeutiques des médicaments antiangiogéniques disponibles en cancérologie

Youssef Bennis^{1,2}, Benjamin Guillet¹, Christophe Curti² et Pascale Pisano¹

1 Laboratoire de pharmacodynamie, UMR INSERM 608, Faculté de Pharmacie, Marseille, France

2 Service Central de la Pharmacie et du Médicament, AP-HM, Marseille, France

Texte reçu le 9 octobre 2009 ; accepté le 27 novembre 2009

Mots clés :

antiangiogéniques ;
cancer ;
pharmacologie ;
études cliniques

Résumé – L'angiogénèse est un processus physiologique finement régulé aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Son implication dans les processus tumoraux est bien décrite et en fait un élément déterminant du pronostic des cancers. Le rôle majeur des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) et de leurs récepteurs a permis le développement de molécules au potentiel antitumoral original. Cette revue a pour objectif de décrire les bases pharmacologiques de l'angiogénèse tumorale et la raison pour laquelle cette nouvelle classe de médicaments dits "antiangiogéniques", dont trois sont actuellement disponibles en France, suscite l'espoir de traiter de nombreux cancers. L'évaluation clinique ici synthétisée montre néanmoins que l'activité pharmacologique étudiée en laboratoire ne se traduit pas toujours en progrès thérapeutique. En effet, l'efficacité modeste des antiangiogéniques et leurs nombreux effets indésirables ne sont pas toujours en leur faveur. Une optimisation de leur emploi serait sans doute nécessaire.

Keywords:

angiogenesis inhibitors;
cancer;
pharmacology;
clinical trials

Abstract – **Interests in Angiogenesis Inhibitor Drugs Approved for the Treatment of Cancers.** New blood vessel formation (angiogenesis) is fundamental to the process of tumor. Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) and their receptors are considered to be ones of the most important regulators of angiogenesis and new key targets for anti-cancer treatment. Three angiogenesis inhibitors are approved in France for patients with various malignancies. The main purpose of this review is to summarize the basic mechanisms of tumor angiogenesis and the reasons why angiogenesis inhibitors arouse therapeutic interest. However, for these drugs, fundamental pharmacodynamic effects observed in laboratory studies were not always translated to efficacy in clinical development. Moreover, many side effects were reported and may discourage from using it. Their optimal use should be necessary to minimize side effects and guarantee therapeutic progress.

1. Introduction

L'angiogénèse est le processus physiologique qui permet la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants afin de garantir la perfusion optimale des tissus.^[1] Elle est finement contrôlée par une balance d'inducteurs et d'inhibiteurs sécrétés localement ou à distance mais aussi grâce à l'interaction de molécules d'adhésion qui contribuent à la plasticité du tissu tout en assurant la cohésion entre cellules et matrice extracellulaire.^[1] L'angiogénèse intervient au cours du développement embryonnaire simultanément à la formation des organes. Elle s'observe aussi chez l'adulte lors du remodelage tissulaire cyclique dans le système génital féminin, au cours des réactions inflammatoires et lors des processus de réparation tissulaire survenant par exemple à la suite d'une ischémie. Cependant, un déséquilibre entre facteurs

pro et antiangiogéniques contribue également au développement de nombreuses maladies soit par défaut d'angiogénèse (ostéoporose, emphysème, hypertension artérielle, ischémie...) soit par excès (psoriasis, arthrite, rétinopathie, obésité, cancer...)^[2]

C'est en 1971 que les travaux de J. Folkman ont mis en exergue pour la première fois l'importance de l'angiogénèse dans la physiopathologie des tumeurs solides.^[3,4] Une tumeur ne peut croître sans pourvoir à son approvisionnement en oxygène et nutriments. Elle est capable de produire et de sécréter des facteurs pro-angiogéniques qui stimulent sa propre vascularisation permettant ainsi son développement et sa dissémination.^[5] On parle de « switch angiogénique » lorsqu'une hyperstimulation angiogénique est déclenchée par la tumeur, faisant passer celle-ci d'un état de dormance à un état de croissance active.^[6] Une corrélation a d'ailleurs été établie entre la densité des micro-vaisseaux

tumoraux, les métastases ganglionnaires et la survie des patients.^[1,2] Toutefois, la vascularisation tumorale est anormale. Elle résulte d'un processus angiogénique moins finement régulé que le processus physiologique, pouvant aboutir à un réseau disproportionné, répétitif et peu fonctionnel.^[7] Les vaisseaux ont des formes irrégulières, tortueuses et dilatées. Ils sont souvent sujets à des hémorragies et fuites à travers leur paroi. Ils peuvent en outre intégrer des cellules tumorales et ainsi favoriser leur dissémination dans la circulation générale aboutissant à la formation de métastases. Par ailleurs, en raison de leur structure chaotique, le flux sanguin est par endroit insuffisant. L'hypoxie induite crée des zones nécrotiques au sein de la tumeur, qui peuvent en retour activer la production et la libération de facteurs pro-angiogéniques. Bien qu'il ne soit pas l'élément physiopathologique initial, le phénomène de « switch angiogénique » apparaît donc comme une étape clé du processus tumoral accélérant son développement et aggravant le pronostic de la maladie.^[7]

Grâce à une meilleure identification des facteurs moléculaires mis en jeu, des médicaments ont été mis au point pour cibler spécifiquement l'angiogénèse tumorale afin de limiter la vascularisation anormale de certains cancers et de freiner ainsi l'évolution de la maladie. Ces thérapies ciblées ont été développées avec l'objectif de bloquer l'axe proangiogénique représenté par la famille des VEGF (vascular endothelial growth factors) et leurs récepteurs. La présente revue se propose donc de synthétiser les connaissances actuelles concernant cette nouvelle classe de médicaments anticancéreux afin d'en évaluer son intérêt thérapeutique tant d'un point de vue pharmacologique que clinique.

2. Rôle de la famille des VEGF et de leurs récepteurs dans l'angiogénèse

Parmi les cytokines impliquées dans la régulation positive de l'angiogénèse, une attention particulière a été portée sur la famille des facteurs de croissance VEGF et de leurs récepteurs à activité tyrosine kinase.^[8] Cette famille de molécules structuralement apparentées, inclut chez l'homme les VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et le PlGF (placental growth factor).

Le médiateur clef de l'angiogénèse est le VEGF-A (appelé couramment VEGF). Son expression est augmentée dans la plupart des tumeurs solides.^[9] Il interagit avec les récepteurs transmembranaires VEGFR-1 et VEGFR-2 activant leur dimérisation et initiant l'autophosphorylation de leur activité catalytique tyrosine kinase. Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales et de leurs précurseurs hématopoïétiques. L'expression de VEGFR-1 varie en fonction du type de lit vasculaire et intervient dans la fonction de migration des cellules endothéliales.^[9] Le VEGFR-2 est quant à lui exprimé de façon ubiquitaire dans toutes les cellules endothéliales. Son interaction avec

le VEGF-A constitue l'axe pro-angiogénique majeur, activant la migration, la prolifération et le bourgeonnement des cellules endothéliales.^[9] L'activation de VEGFR-2 par le VEGF-A agit également au niveau de la micro-vascularisation en stimulant la NOS (nitric oxyde synthase) et la production de NO, puissant facteur d'augmentation de la perméabilité vasculaire. En outre, activées par le VEGF-A, les cellules endothéliales libèrent des enzymes protéolytiques qui dégradent la matrice extracellulaire favorisant ainsi leur migration à travers les tissus.

Le PlGF et le VEGF-B ne se lient pas au VEGFR-2 mais au VEGFR-1. Le PlGF est exprimé principalement dans le placenta, le cœur et les poumons et existe sous deux isoformes : le PlGF-1 et le PlGF-2.^[9] Il augmente l'angiogénèse induite par le VEGF-A en déplaçant le VEGF-A du VEGFR-1, favorisant sa liaison au VEGFR-2. Son expression est d'ailleurs associée à la stimulation de la croissance tumorale. Le VEGF-B est exprimé essentiellement dans le cœur et les muscles squelettiques. Sa liaison au VEGFR-1 pourrait être impliquée dans l'angiogénèse pathologique observée notamment en situation ischémique et inflammatoire.^[9]

Le VEGF-C et le VEGF-D activent le VEGFR-3, exprimé par les cellules endothéliales lymphatiques et par certaines cellules tumorales issues par exemple d'adénocarcinomes du côlon.^[9] Le VEGF-C et le VEGF-D favorisent la survie des leucocytes et macrophages exprimant VEGFR-3, qui initient la lymphangiogénèse dans les régions avasculaires de la tumeur, et activent la migration des cellules tumorales. D'ailleurs, le blocage spécifique du VEGFR-3 permet d'inhiber l'angiogénèse tumorale même si le VEGFR-2 est activé ou de façon additive si celui-ci est également bloqué.^[10] Il faut noter néanmoins que VEGF-C et VEGF-D peuvent être protéolysés donnant des formes plus courtes capables d'activer le VEGFR-2, avec une affinité toutefois plus faible que le VEGF-A.^[9]

3. Mode d'action des médicaments antiangiogéniques disponibles

3.1. Le bevacizumab (Avastin®)

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie sélectivement au VEGF-A humain et en neutralise l'activité biologique.^[11] Il a une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF-A, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, empêchant la liaison du VEGF-A à ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales.^[11] Sa spécificité de reconnaissance antigénique en fait une thérapie antiangiogénique ciblée par nature mais également par son action puisque le VEGF-A est directement associé à l'angiogénèse. Ainsi, la neutralisation de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579306>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579306>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)