



# Place des anti-angiogéniques dans le traitement des gliomes

## *Anti-angiogenic therapies in gliomas*

A. Idbaih<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Service de neurologie 2 Mazarin, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup>Inserm UMRs 975/CNRS UMR 7225/UPMC, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (CRICM), 75013 Paris, France

### Introduction

Les gliomes diffus ou tumeurs gliales diffuses de l'adulte sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Environ 3000 nouveaux sont diagnostiqués chaque année en France (Bauchet et al., 2007). L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe les gliomes diffus selon deux paramètres :

- le phénotype des cellules tumorales ;
- le grade de malignité.

Le type cellulaire peut être astrocytaire, oligodendrocytaire ou mixte (oligoastrocytaire). Le grade de malignité va de II à IV et tient compte de la présence ou non de plusieurs critères :

- la densité cellulaire ;
- les atypies cytonucléaires ;
- les figures mitotiques ;
- la prolifération endothélio-capillaire ;
- la nécrose.

Ainsi, l'OMS distingue sept principaux types de gliomes diffus :

- les astrocytomes de grade II à IV (glioblastome) ;

- les oligodendrogliomes de grades II et III ;
- les oligoastrocytomes ou les gliomes mixtes de II et III (Louis et al., 2007).

Au sein des gliomes diffus, les astrocytomes de grade IV ou glioblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes représentant environ 50 % de l'ensemble des tumeurs gliales diffuses. Les glioblastomes sont également les tumeurs les plus agressives. En effet, le pronostic des patients présentant un glioblastome est sombre avec une médiane de survie comprise entre 12 et 24 mois malgré des traitements lourds incluant la chirurgie aussi maximale que possible, la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie encéphalique (Keime-Guibert et al., 2007 ; Stupp et al., 2005). Cette agressivité clinique est le reflet d'une agressivité histologique. En effet, les glioblastomes sont des tumeurs de grade IV de malignité avec une forte densité cellulaire, de nombreuses atypies cytonucléaires, de nombreuses mitoses, de la nécrose et de la prolifération endothélio-capillaire floride.

### Mots clés

- Glioblastome
- Traitement
- Antiangiogéniques
- Angiogenèse

### Key words:

- Glioblastoma
- Treatment
- Antiangiogenic
- Angiogenesis

### Correspondance

A. Idbaih

Service de neurologie 2 Mazarin, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris  
ahmed.idbaih@gmail.com

L'angiogenèse tumorale est une caractéristique morphologique mais aussi fonctionnelle importante des glioblastomes favorisant leur développement et leur croissance. De nouvelles stratégies thérapeutiques visant cet aspect majeur de la biologie des glioblastomes sont en cours de développement et donnent des résultats extrêmement prometteurs : les traitements anti-angiogéniques.

Ces dernières décennies, les travaux de recherche cliniques et biologiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes cellulaires, tissulaires et moléculaires impliqués dans l'oncogenèse gliale (Wen et Kesari, 2008). Outre la prolifération des cellules tumorales via une modification de leur sensibilité aux signaux moléculaires pro- et antiprolifératifs, d'autres fonctions cellulaires sont dérégulées dans les cancers, en particulier l'apoptose, l'immunité antitumorale et l'angiogenèse. Les chimiothérapies cytotoxiques actuellement utilisées dans le traitement des glioblastomes visent essentiellement la réplication et la division cellulaire des cellules tumorales mais elles touchent également les cellules normales. Cette dernière action est responsable des effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique. Des thérapies moléculaires ciblées plus spécifiques visant les cellules tumorales en respectant les tissus normaux, en plein émergence en oncologie et neuro-oncologie, pourraient être plus efficaces et moins toxiques. Les thérapies anti-angiogéniques font partie de ces thérapies innovantes en plein essor (Van Meir et al., 2010).

### L'angiogenèse tumorale à l'échelle cellulaire et tissulaire

À l'origine, une tumeur, faite de quelques cellules, est avasculaire et se développe progressivement dans son environnement tissulaire en puisant ses nutriments et son oxygène dans le milieu extracellulaire par simple diffusion. À partir d'une certaine taille, évaluée à 2 mm, les apports en oxygène et en nutriments par diffusion

deviennent insuffisants et la tumeur, pour se développer, doit s'adapter et augmenter ses apports. Un des mécanismes d'adaptation est la néoangiogenèse tumorale. La tumeur va se relier à la vascularisation cérébrale normale en favorisant l'apparition de nouveaux vaisseaux et ainsi accroître de manière significative sa perfusion vasculaire et ses apports en nutriments et en oxygène.

Les glioblastomes utilisent plusieurs stratégies pour créer des néo-vaisseaux :

- le bourgeonnement angiogénique *sprouting angiogenesis* ;
- l'intussusception angiogénique *splitting angiogenesis* ;
- la vasculogénèse angioblastique ;
- le mimétisme vasculaire *vasculogenic mimicry* ;
- la cooptation.

La *sprouting angiogenesis* ou le bourgeonnement angiogénique est la formation de néovaisseaux à partir des vaisseaux préexistants dans le tissu hôte. Les cellules endothéliales des vaisseaux préexistants, sous l'influence des signaux moléculaires pro-angiogéniques, se mettent à proliférer, à migrer et à coloniser la tumeur en formant de nouveaux vaisseaux. L'intussusception angiogénique est la formation locale de néovaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Les vaisseaux préexistants, sous l'influence des signaux moléculaires pro-angiogéniques, vont diviser leur lumière donnant naissance à plusieurs lumières vasculaires et donc à plusieurs néovaisseaux dans le tissu tumoral. La vasculogénèse angioblastique est la formation de néovaisseaux à partir de cellules souches vasculaires recrutées sous l'influence des signaux moléculaires pro-angiogéniques. Le mimétisme vasculogénique est la formation de néovaisseaux dont les parois sont constituées de cellules tumorales transdifférenciées en pseudo-cellules endothéliales. Enfin, la cooption des vaisseaux préexistants par les cellules tumorales consiste en un engainement des vaisseaux par la tumeur (El Hallani et al., 2010 ; Jain et al., 2007).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087392>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087392>

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