

Angiogenèse et cancérologie pédiatrique

Sébastien Héritier, Daniel Orbach
Département de pédiatrie, Institut Curie, Paris
<sebastien.heritier@curie.net>

Malgré les nombreuses avancées en chirurgie, en radiothérapie et dans de nouvelles combinaisons de chimiothérapies, certaines pathologies cancéreuses de l'enfant restent de très mauvais pronostic, comme les neuroblastomes n-myc amplifiés ou métastatiques après l'âge de 1 an, les tumeurs cérébrales de haut grade de malignité, les sarcomes métastatiques... Pour ces pathologies, il existe un réel besoin de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier celles ayant des modes d'action différents des chimiothérapies conventionnelles.

Depuis les années 1970 et les travaux de Judah Folkman, l'idée de cibler le système vasculaire tumoral s'est développée. De nombreuses avancées dans la compréhension de l'angiogenèse tumorale ont ouvert la voie de thérapeutiques à base de molécules anti-angiogéniques en cancérologie et, depuis ces 10 dernières années, leur utilisation est en pleine expansion en oncologie adulte. En pédiatrie, les retombées de ces recherches ont été plus tardives mais suscitent actuellement un intérêt grandissant. Les études précliniques ont montré que la croissance tumorale est également sous la dépendance d'un processus d'angiogenèse dans certains cancers de l'enfant comme les neuroblastomes [1-3] ou les sarcomes des tissus mous [4]. Par ailleurs, les traitements anti-angiogéniques ont montré leur efficacité dans la prise en charge de tumeurs de l'adulte, en particulier dans certaines tumeurs cérébrales [5] ; les pédiatres y ont vu une thérapeutique de choix pour traiter les enfants atteints de ces mêmes tumeurs.

Les thérapeutiques aux « propriétés anti-angiogéniques »

Les premiers traitements anti-angiogéniques utilisés ont été des médicaments qui, au fur et à mesure de leur utilisation pour d'autres mécanismes, ont montré qu'ils avaient aussi des propriétés anti-angiogéniques. Le thalidomide était initialement un anxiolytique et un antiémétique surtout connu pour avoir été retiré du marché du fait de ses effets tératogènes liés à son action anti-angiogénique. Le thalidomide a également des propriétés anti-inflammatoire et immuno-modulatrice. Les oncologues ont donc eu l'idée d'utiliser les propriétés anti-angiogéniques du thalidomide et de son dérivé, le lénalidomide, dans le traitement du cancer. En 2007, 3 études portant sur l'utilisation du thalidomide dans des cancers de l'enfant ont été publiées. Premièrement, Gesundheit *et al.* ont publié une bonne réponse chez un enfant de 8 ans en rechute d'un neuroblastome métastatique traité par thalidomide en monothérapie [6]. Cependant, ce n'était que l'étude d'un cas, et les deux autres études ont rapporté des résultats décevants : sur 21 enfants traités par l'association thalidomide-cyclophosphamide en phase II pour des tumeurs solides en échec thérapeutique, seul 1 a présenté une réponse partielle [7]. L'association du thalidomide à la radiothérapie dans des tumeurs cérébrales gliales de haut grade de l'enfant n'a pas non plus montré d'efficacité [8].

L'interféron alpha, cytokine pléiotrope immunomodulatrice, possède entre autre une activité anti-angiogénique. Son utili-

sation dans les cancers de l'enfant a été peu rapportée, et toujours en association avec un autre traitement. Adamson *et al.* ont montré que dans le traitement de neuroblastomes et de néphroblastomes en rechute, son utilisation en association avec de l'acide rétinoïque n'apportait pas de bénéfice par rapport à un traitement par acide rétinoïque seul [9]. Le zolédronate, bisphosphonate de troisième génération, possède également des propriétés anti-angiogéniques. Du fait de son très fort tropisme osseux, il a un intérêt potentiel important lors du traitement des tumeurs malignes osseuses, déjà publié pour les cancers secondaires de l'adulte. Pour les cancers osseux primitifs, comme les ostéosarcomes ou les sarcomes d'Ewing, il représente une piste prometteuse. Ainsi en France, une étude de phase III enfant/adulte randomisée est-elle en cours, en association à une chimiothérapie conventionnelle, dans le traitement des ostéosarcomes de l'enfant et l'adulte (Etude OS 2006). La chimiothérapie métronomique, qui consiste à administrer de façon continue une combinaison de chimiothérapie à faible dose, agit grâce à la cytotoxicité directe envers les cellules tumorales, mais également en affectant le compartiment vasculaire des tumeurs. Depuis 2005, plusieurs études pédiatriques ont été publiées avec différents schémas thérapeutiques, et ont objectivé un contrôle tumoral chez certains enfants atteints de tumeurs solides en rechute ou réfractaires ou de tumeurs cérébrales à haut risque de rechute. Les études futures viseront essentiellement à optimiser ces chimiothérapies via l'association la plus optimale possible.

Cependant, cette thérapeutique vise à induire une dormance tumorale forcée plutôt qu'à guérir le cancer [10].

Les nouveaux anti-angiogéniques

Ces dix dernières années ont vu se développer de manière importante de nouveaux agents moléculaires anticancéreux ciblés, et parmi eux de nouvelles classes d'anti-angiogéniques. Ils peuvent être divisés schématiquement en deux groupes : d'un côté les anticorps monoclonaux dont le principal est le bevacizumab et, de l'autre, les inhibiteurs oraux qui comprennent les petites molécules inhibitrices des récepteurs tyrosine kinases (sunitinib, sorafenib, cediranib, pazopanib, semaxinib), mais aussi les inhibiteurs des intégrines $\alpha(v)\beta 3,5$ (cilengitide). Le chef de file de ces nouveaux anti-angiogéniques est le bevacizumab. Lancé en 2004, il a fait l'objet d'une phase I en pédiatrie, publiée en 2008 [11], qui a rapporté sa bonne tolérance chez l'enfant, et a défini une posologie qui, rapportée au poids, est similaire à celle de l'adulte. Son efficacité avait été au préalable montrée dans des études précliniques sur des modèles de tumeurs pédiatriques de type neuroblastomes, néphroblastomes, hépatoblastomes et rhabdomyosarcomes. Des études de phase II ont récemment débuté visant à valider plus précisément son efficacité : premièrement, une étude de phase II randomisée est en cours, en association à une chimiothérapie conventionnelle, dans le traitement des sarcomes des tissus mous métastatiques (étude Roche Protocole BO20924C-FR) ; une autre étude de phase II au sein du groupe COG (*Children's Oncology Group*) teste l'association bevacizumab-irinotecan dans les tumeurs cérébrales (protocole PBTC-022) ; enfin, le bevacizumab est testé également en phase I en combinaison avec le cyclophosphamide et le zolédronate chez des enfants présentant un neuroblastome réfractaire ou en rechute (COG, protocole NANT 2007-02). Concernant les inhibiteurs oraux, certains ont déjà fait l'objet d'une phase I en

pédiatrie : l'étude de phase I du semaxinib chez des enfants atteints de tumeur cérébrale réfractaire a été publiée en 2009 [12], ouvrant la voie de prochaines études pour tester son efficacité. Dans la même famille de molécules, le sunitinib, le pazopanib et le cediranib sont en cours d'essais de phase I au sein du groupe COG.

De plus, la phase I de l'inhibiteur des intégrines $\alpha(v)\beta 3,5$ (cilengitide) a également été publiée, là aussi chez des enfants atteints de tumeur cérébrale réfractaire, annonçant une phase II au sein de ce même groupe COG [13].

L'utilisation de ces nouvelles molécules anti-angiogéniques en oncologie pédiatrique n'en est donc encore qu'à ses débuts. Leur efficacité et leur contribution restent à définir, de même que leur séquence optimale d'administration en combinaison avec les protocoles de chimiothérapie. En résumé, leur utilisation actuelle en pédiatrie est donc principalement au stade de phases I ou II, ou encore à titre compassionnel suite à une efficacité démontrée dans des études adultes (tumeurs cérébrales, carcinomes rénaux TFE3 positifs [14]).

Les enfants : une population à part

En plus des effets secondaires connus chez l'adulte lors de l'utilisation de ces molécules (hypertension artérielle, insuffisance thyroïdienne, syndrome néphrotique...), un point important reste la toxicité potentielle des traitements anti-angiogéniques dans la population pédiatrique, notamment chez les très jeunes enfants. Les risques cardiovasculaires à court terme (thrombose, hémorragie) sont probablement moindres que chez l'adulte, mais en revanche il est important d'explorer le risque potentiel de toxicité sur les tissus en cours de développement, tels que ceux concernant la croissance ostéo-articulaire, le développement cardiovasculaire ou la maturation du système nerveux central. Des études précliniques chez l'animal [15-17] et des observations de cas [18] ont été publiées et n'ont pas

été particulièrement inquiétantes. Cette absence de données doit rendre prudent sur l'utilisation de ces molécules en dehors de protocoles de recherche bien établis : phases I-II, III. Il est toutefois rapporté des anomalies osseuses qualifiées de modérées et réversibles à l'arrêt du traitement. En tout cas, il n'y a pas actuellement suffisamment de recul sur l'utilisation de ces molécules chez l'enfant et leurs effets à long terme sont totalement inconnus. Ainsi, une surveillance rapprochée des enfants ayant bénéficié de ces traitements, en particulier de leur croissance et de leur développement neurocognitif, ainsi qu'un suivi cardiovasculaire au long cours semblent totalement justifiés.

Références

1. Dickson PV, et al. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3942-50.
2. Maris JM, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 42-8.
3. Shusterman S, et al. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 977-84.
4. Zhang L, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 8770-8.
5. Vredenburgh JJ, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4722-9.
6. Gesundheit B, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5321-4.
7. Gilheeny SW, et al. *Blood Cancer* 2007 ; 49 : 261-5.
8. Turner CD, et al. *J Neurooncol* 2007 ; 82 : 95-101.
9. Adamson PC, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 49 : 661-5.
10. Andre N, et al. *Arch Pediatr* 2009 ; 16 : 1158-65.
11. Glade Bender JL, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 399-405.
12. Kieran MW, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52 : 169-76.
13. MacDonald TJ, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 919-24.
14. Malouf GG, et al. *Ann Oncol* 2010 ; fev 12 : Epub ahead of print.
15. Ferrara N. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 581-611.
16. Gerber HP, et al. *Nat Med* 1999 ; 5 : 623-8.
17. Ryan AM, et al. *Toxicol Pathol* 1999 ; 27 : 78-86.
18. Smith AR, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 418-20.