

Mécanismes de l'angiogenèse

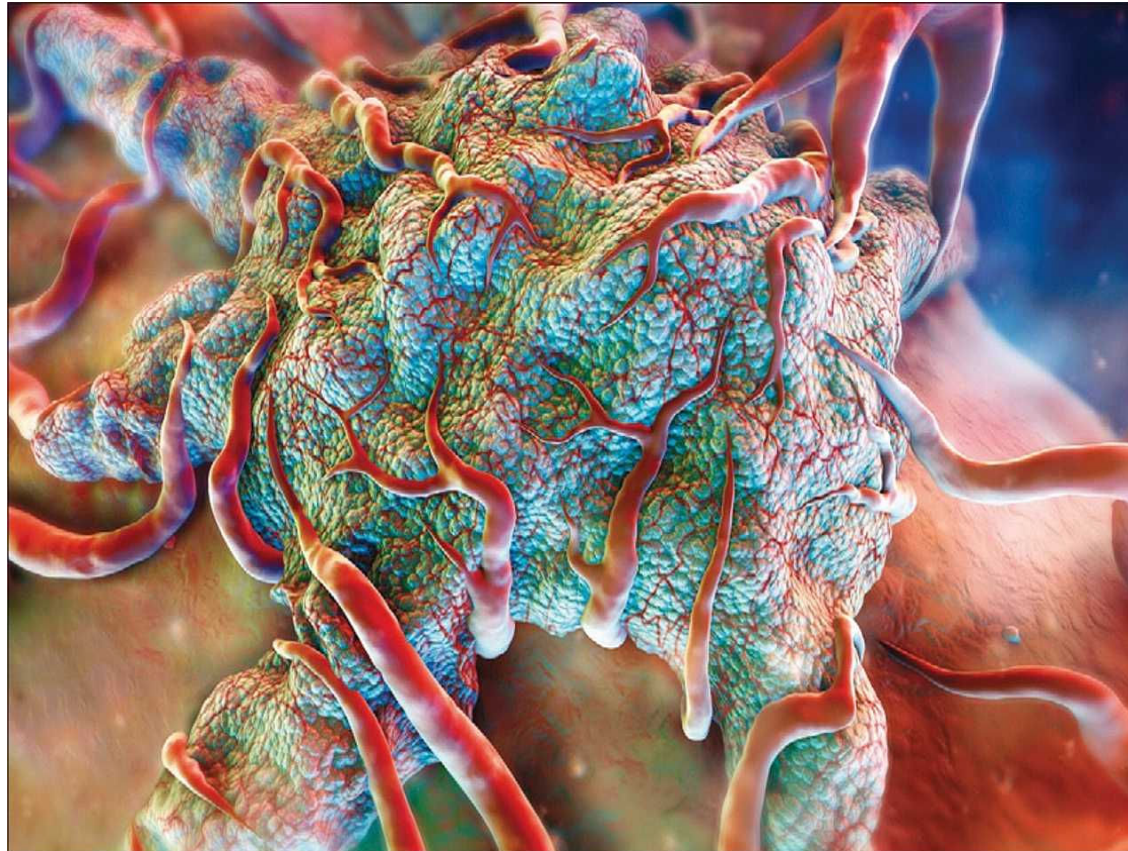


Stéphane GERMAIN
INSERM - College de France



Mécanismes de l'angiogenèse

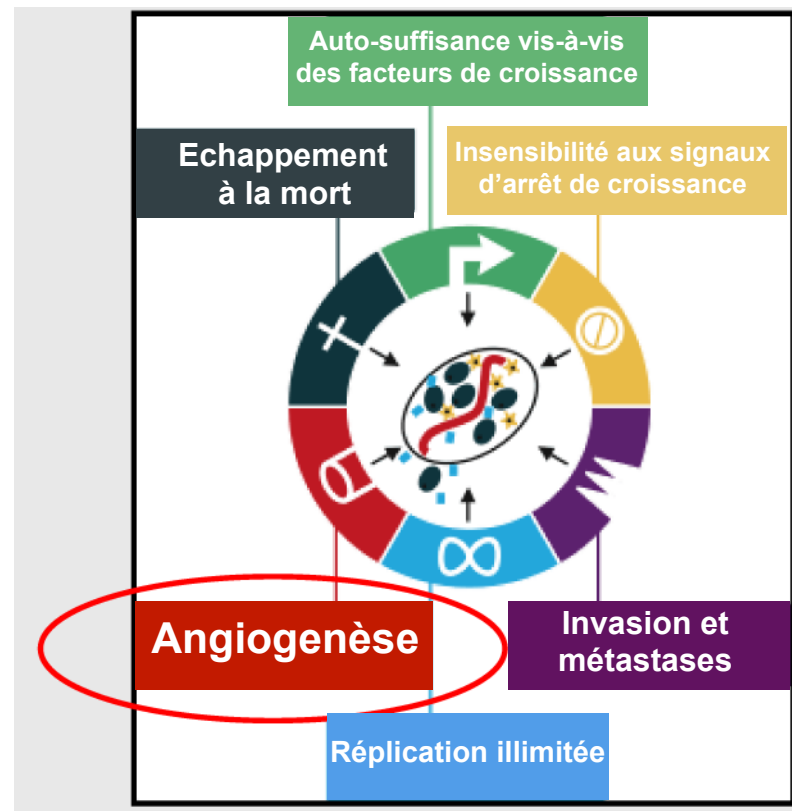
7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Hippocrate avait noté que les vaisseaux sanguins autour d'une tumeur maligne ressemblaient à des pattes de crabe. Il avait ainsi appelé cette maladie *karkinos*. (carcinos = crabe en grec)

Mécanismes de l'angiogenèse

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



L'angiogenèse est 1 des 6 « propriétés » cellulaires conduisant au développement tumoral

Angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Angiogenèse: du grec ***angeion*** : vaisseau et ***genesis***: naissance



Angiogenèse

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Angiogenèse: du grec ***angeion*** : vaisseau et ***genesis***: naissance

L'angiogenèse désigne un ensemble de phénomènes conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant.



Angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Angiogenèse: du grec ***angeion*** : vaisseau et ***genesis***: naissance

L'angiogenèse désigne un ensemble de phénomènes conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant.

Ce phénomène est exploité par les cellules tumorales pour apporter, via le sang, oxygène et nutriments qui sont nécessaires à leur croissance.



Angiogenèse

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Angiogenèse: du grec ***angeion*** : vaisseau et ***genesis***: naissance

L'angiogenèse désigne un ensemble de phénomènes conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant.

Ce phénomène est exploité par les cellules tumorales pour apporter, via le sang, oxygène et nutriments qui sont nécessaires à leur croissance.

L'angiogenèse constitue une étape du développement de nombreux cancers et une cible d'intérêt pour la mise au point de traitements.



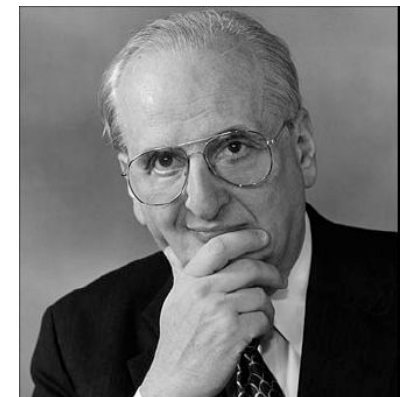
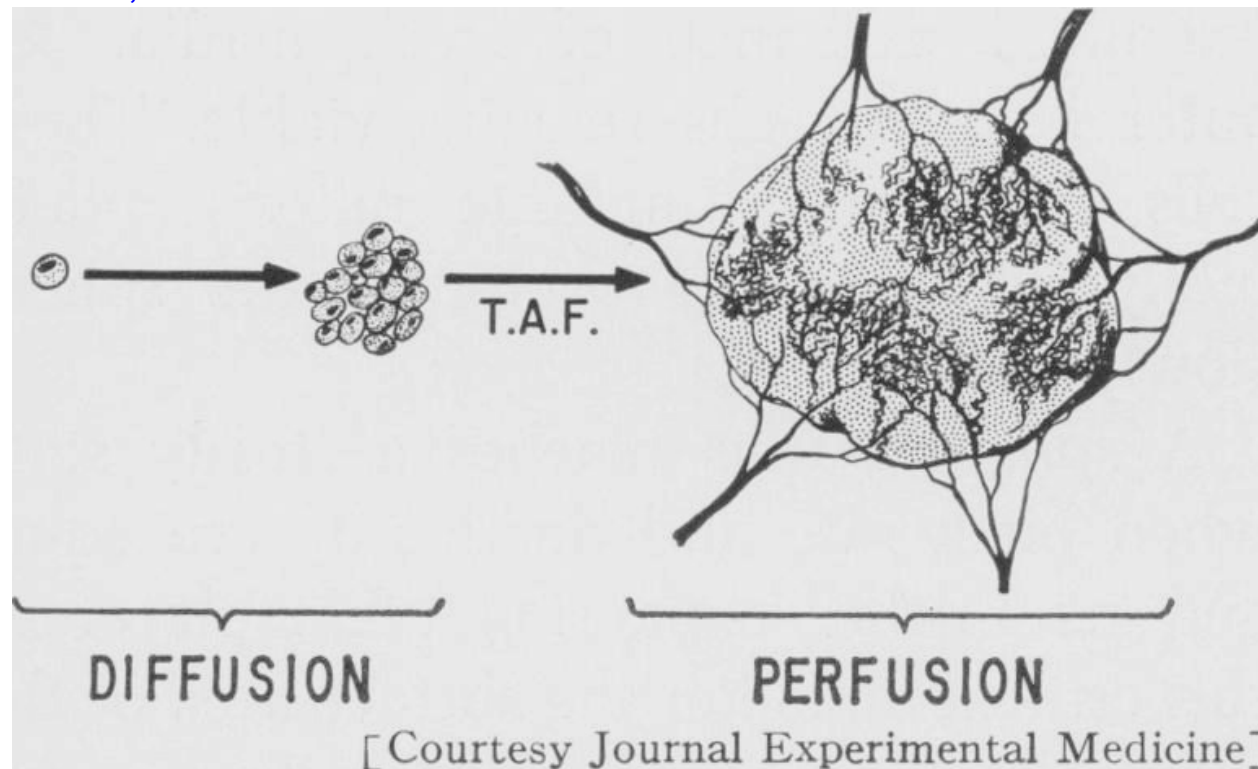
Angiogenèse tumorale: implications thérapeutiques

Folkman J. N Engl J Med. 1971;285(21):1182-6

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Pour croître au-delà de 1 à 2 mm³, un tumeur DOIT recevoir oxygène et nutriments, sinon elle reste hypoxique et finalement se nécrose.

L'hypoxie (baisse de concentration d'oxygène) est un puissant activateur de l'angiogenèse permettant de restaurer une oxygénation des tissus, un apport de nutriments, entretenant ainsi la croissance tumorale

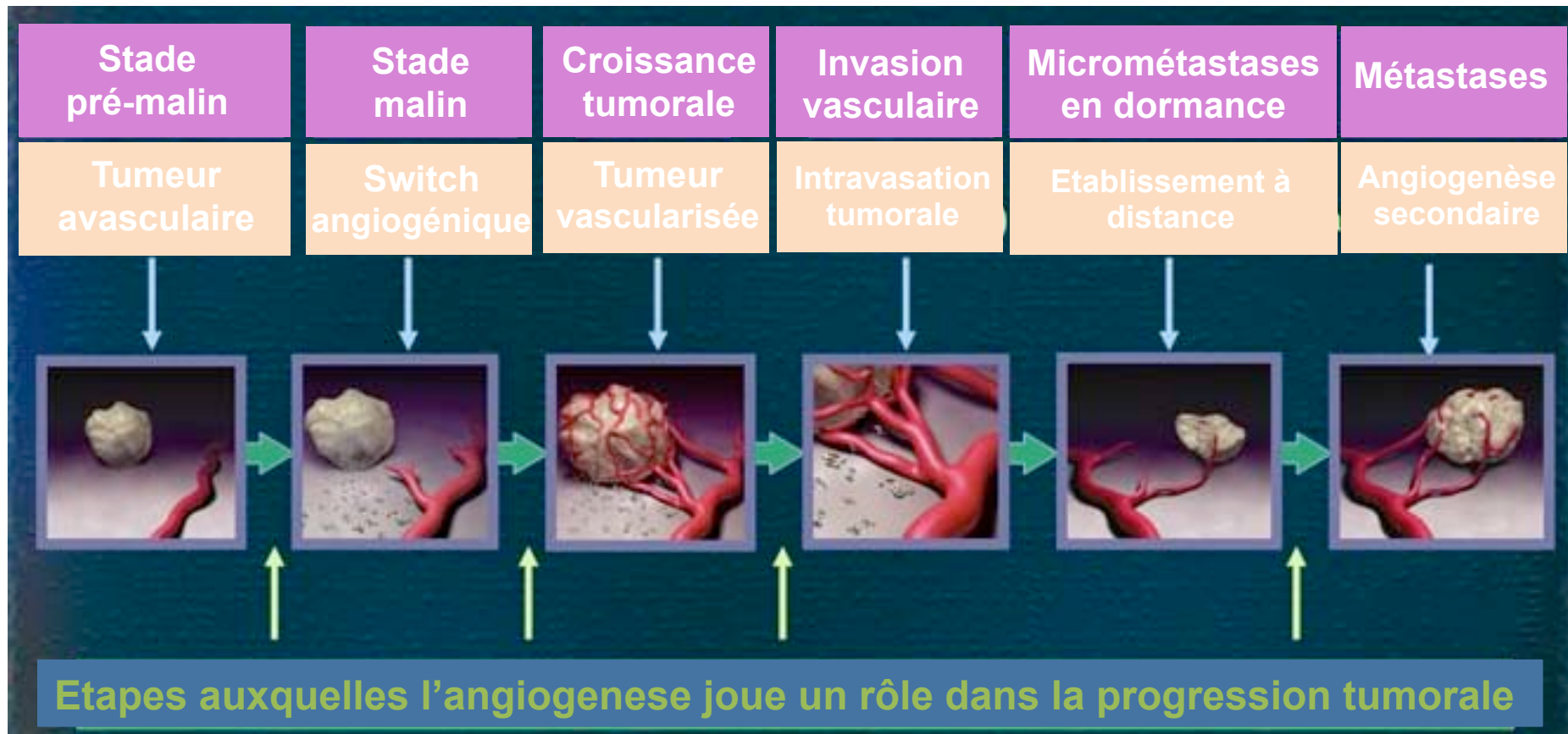


Judah Folkman
(1933-2008)



Angiogenèse et métastases

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



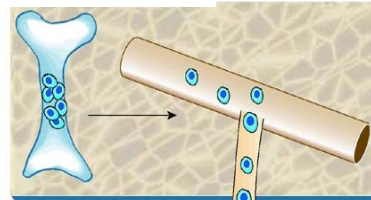
Mécanismes de l'angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

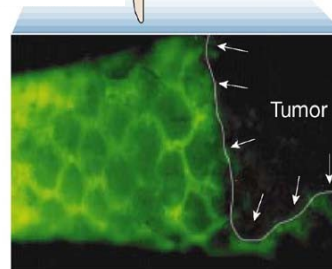
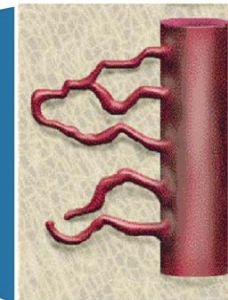
Intussusception



Précurseurs
Endotheliaux



Bourgeoisement
angiogénique

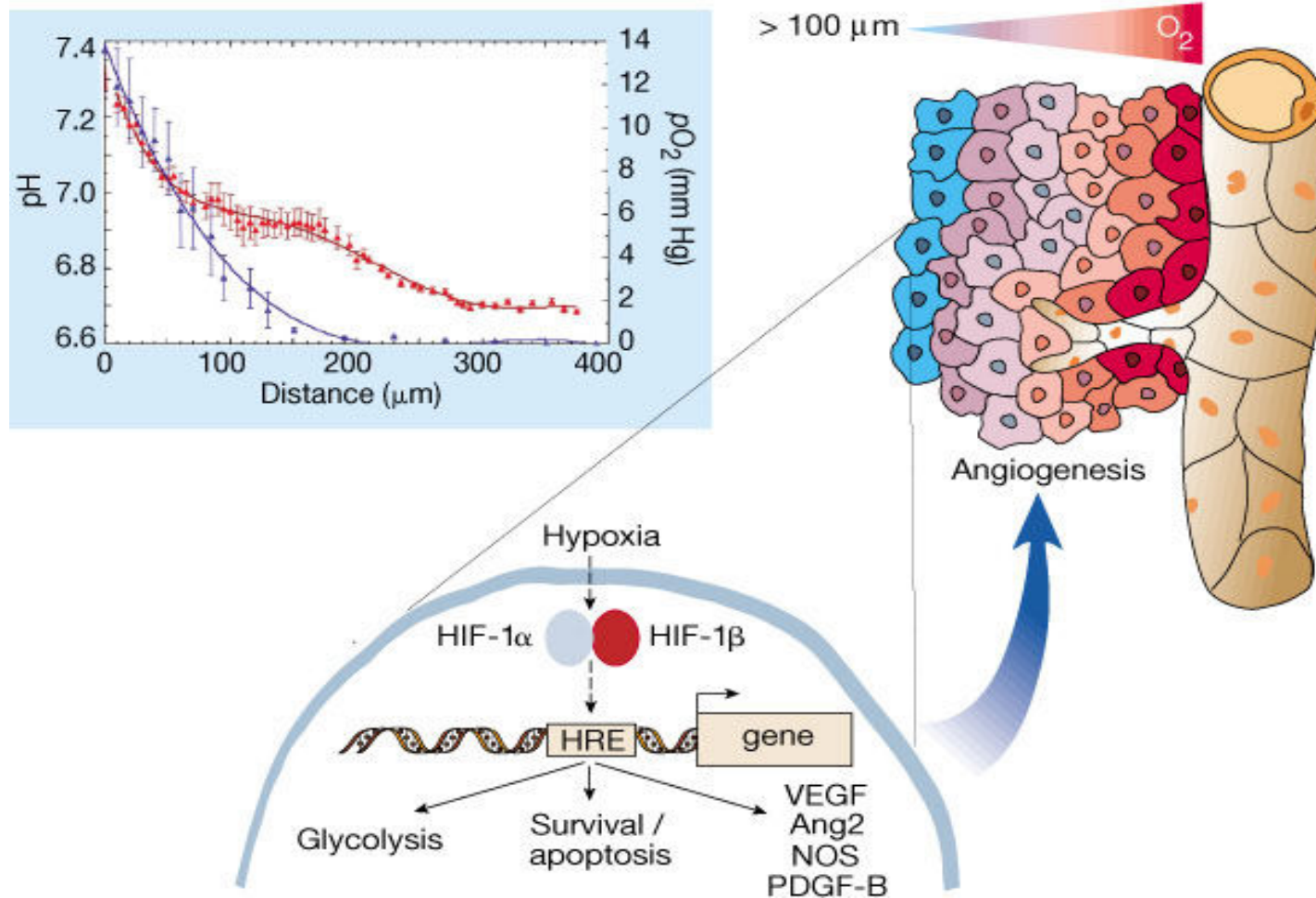


Lymphangiogenèse



Hypoxie et angiogenèse

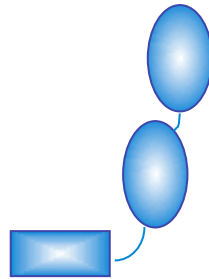
7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Hypoxie et angiogenèse

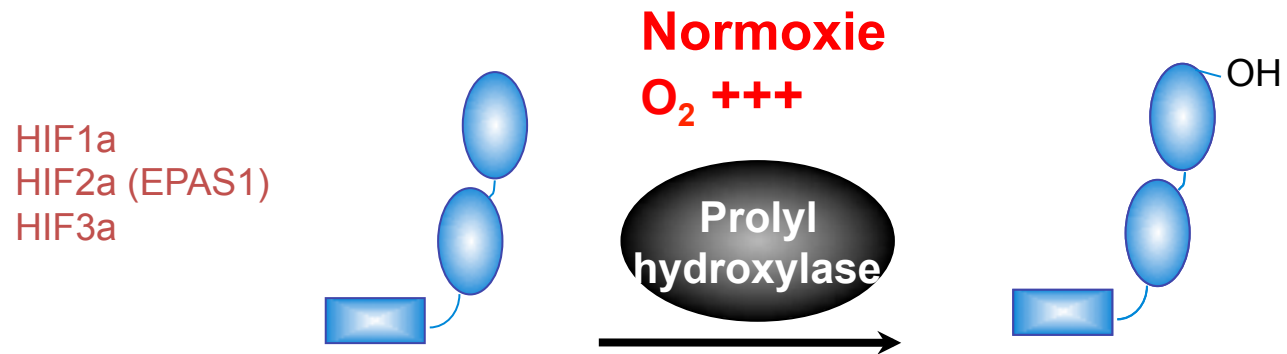
7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

HIF1a
HIF2a (EPAS1)
HIF3a



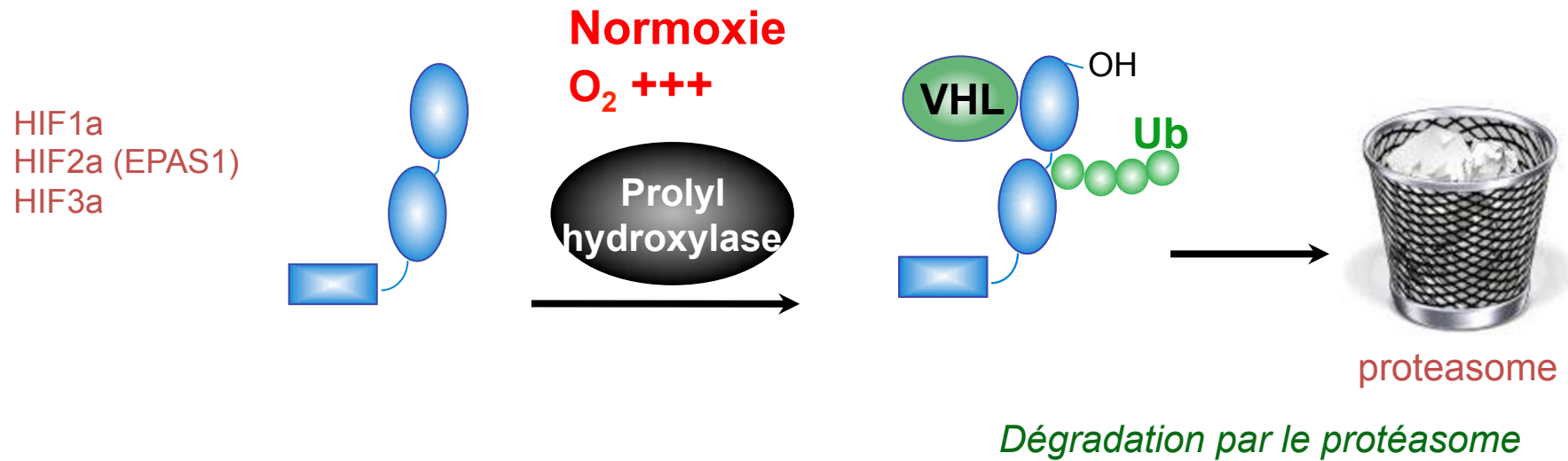
Hypoxie et angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



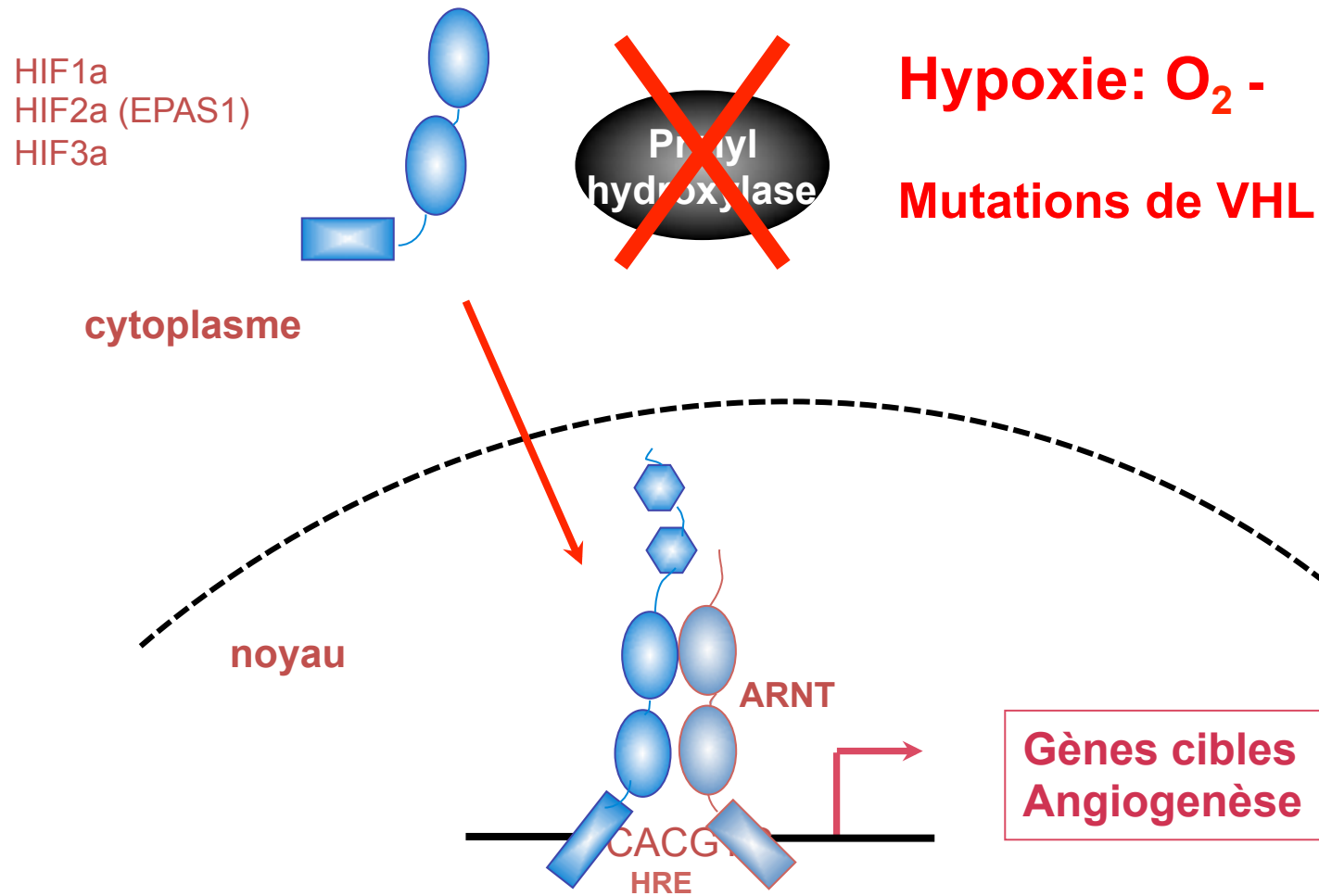
Hypoxie et angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Hypoxie et angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

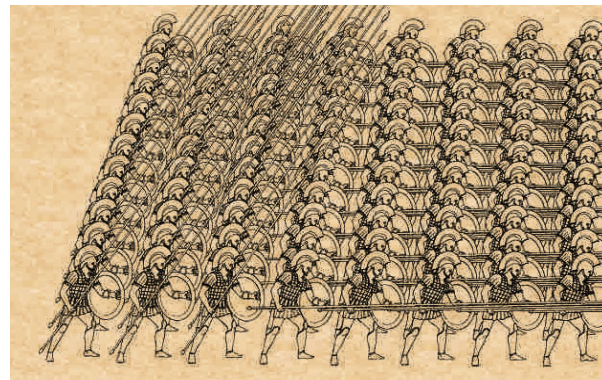


Mécanismes de l'angiogenèse

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Pour croître au-delà de 1 à 2 mm³, un tumeur DOIT recevoir oxygène et nutriments, sinon elle reste hypoxique et finalement nécrose.

L'hypoxie est un puissant activateur de l'angiogenèse permettant de restaurer une oxygénation des tissus, un apport de nutriments, entretenant ainsi la croissance tumorale



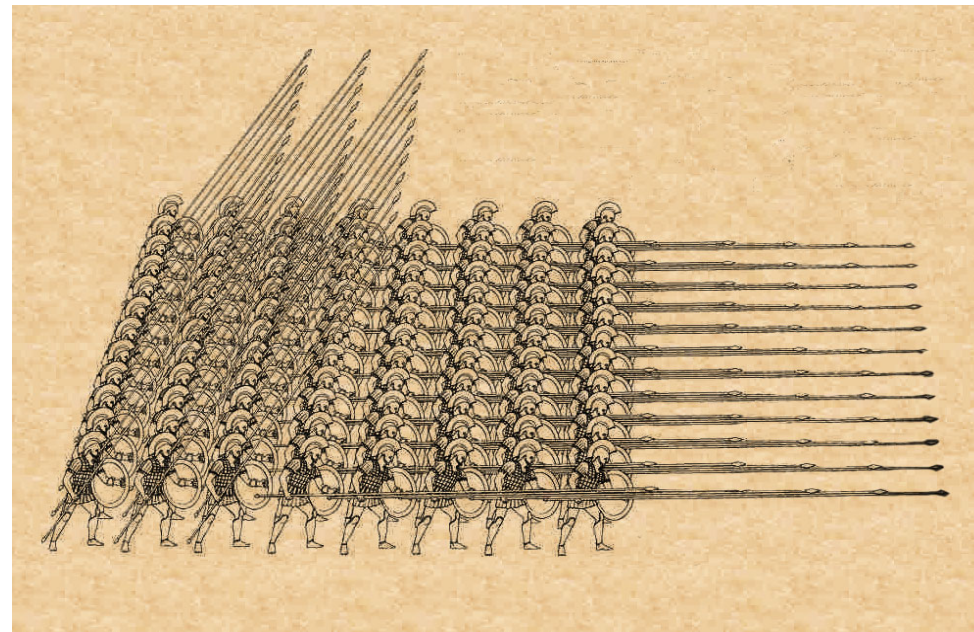
Cellules phalanges

Mécanismes de l'angiogenèse

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Pour croître au-delà de 1 à 2 mm³, un tumeur DOIT recevoir oxygène et nutriments, sinon elle reste hypoxique et finalement nécrose.

L'hypoxie est un puissant activateur de l'angiogenèse permettant de restaurer une oxygénation des tissus, un apport de nutriments, entretenant ainsi la croissance tumorale



**Extension de
filopodes**

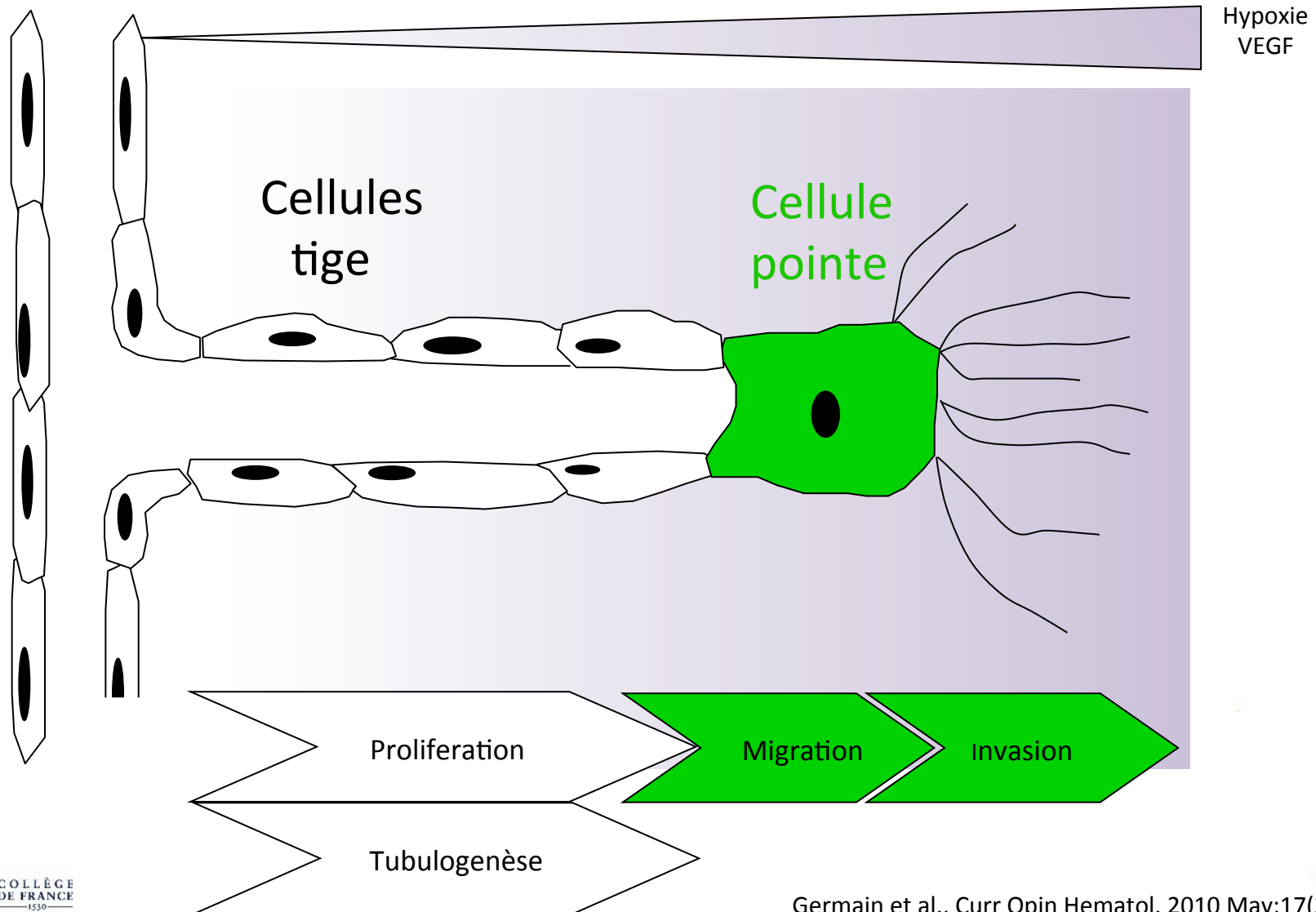
**→ Cellule de
la pointe**

Cellules phalanges → Cellules de la pointe



Mécanismes de l'angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

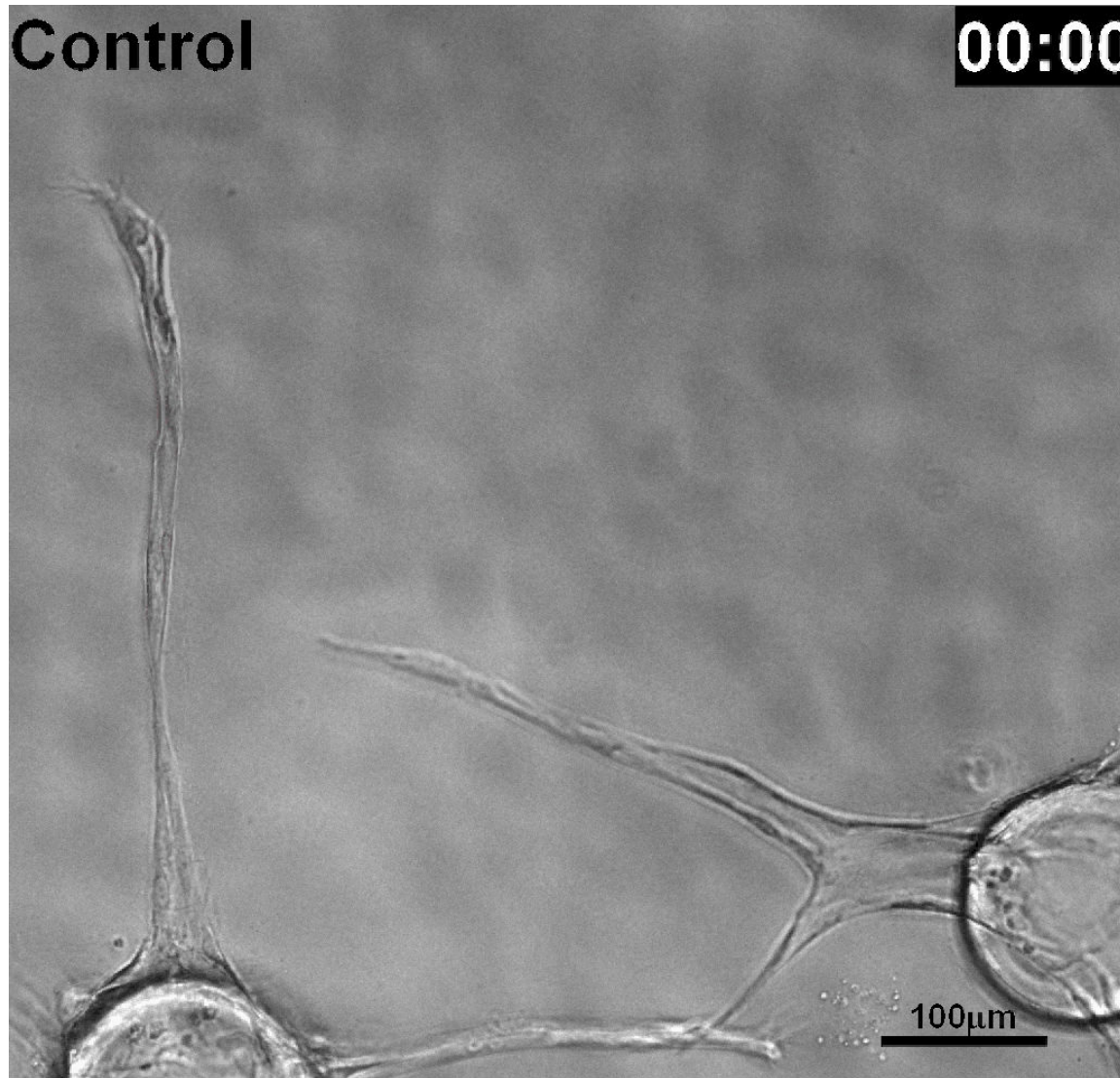


Mécanismes de l'angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Control

00:00

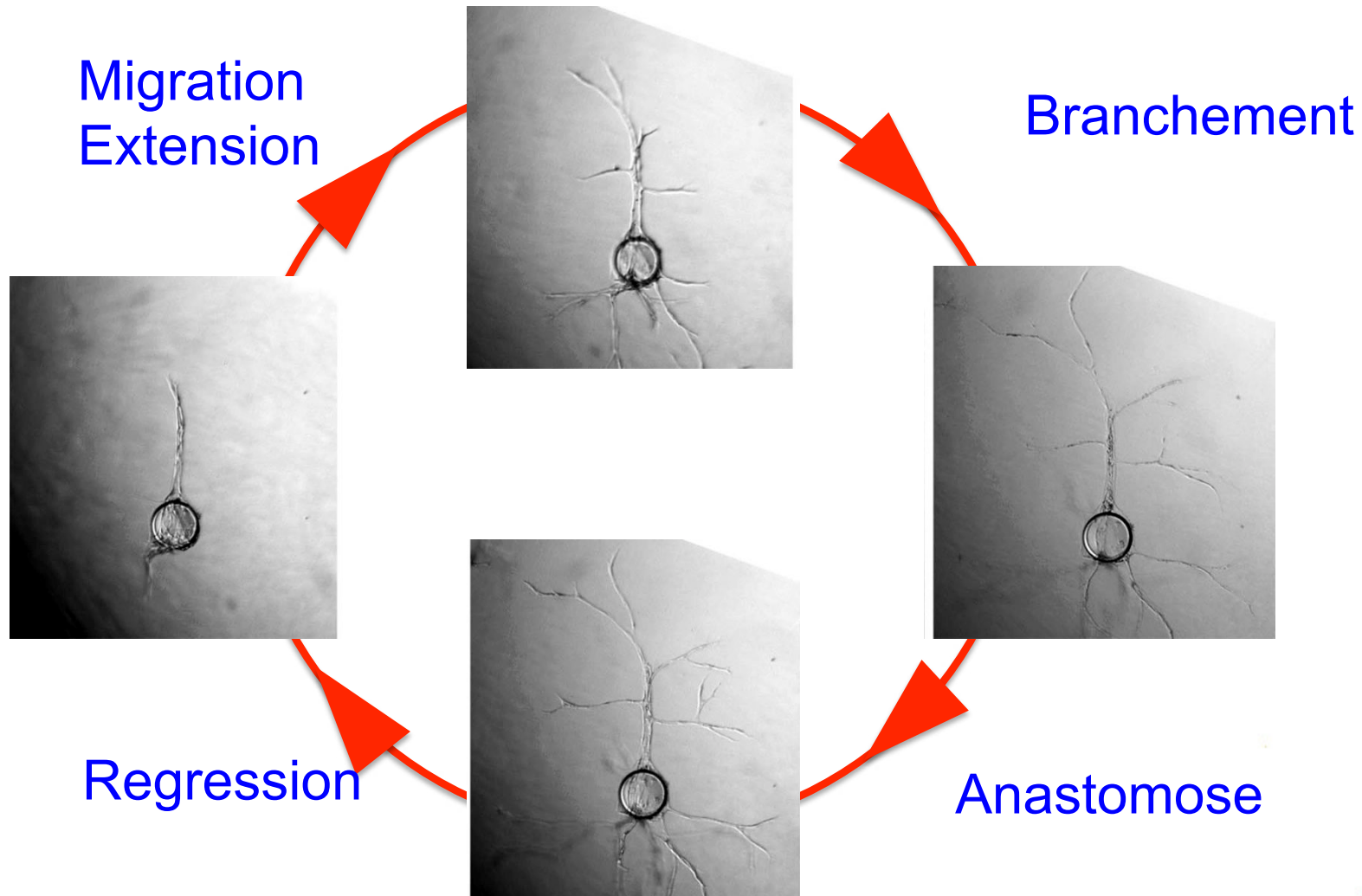


100µm



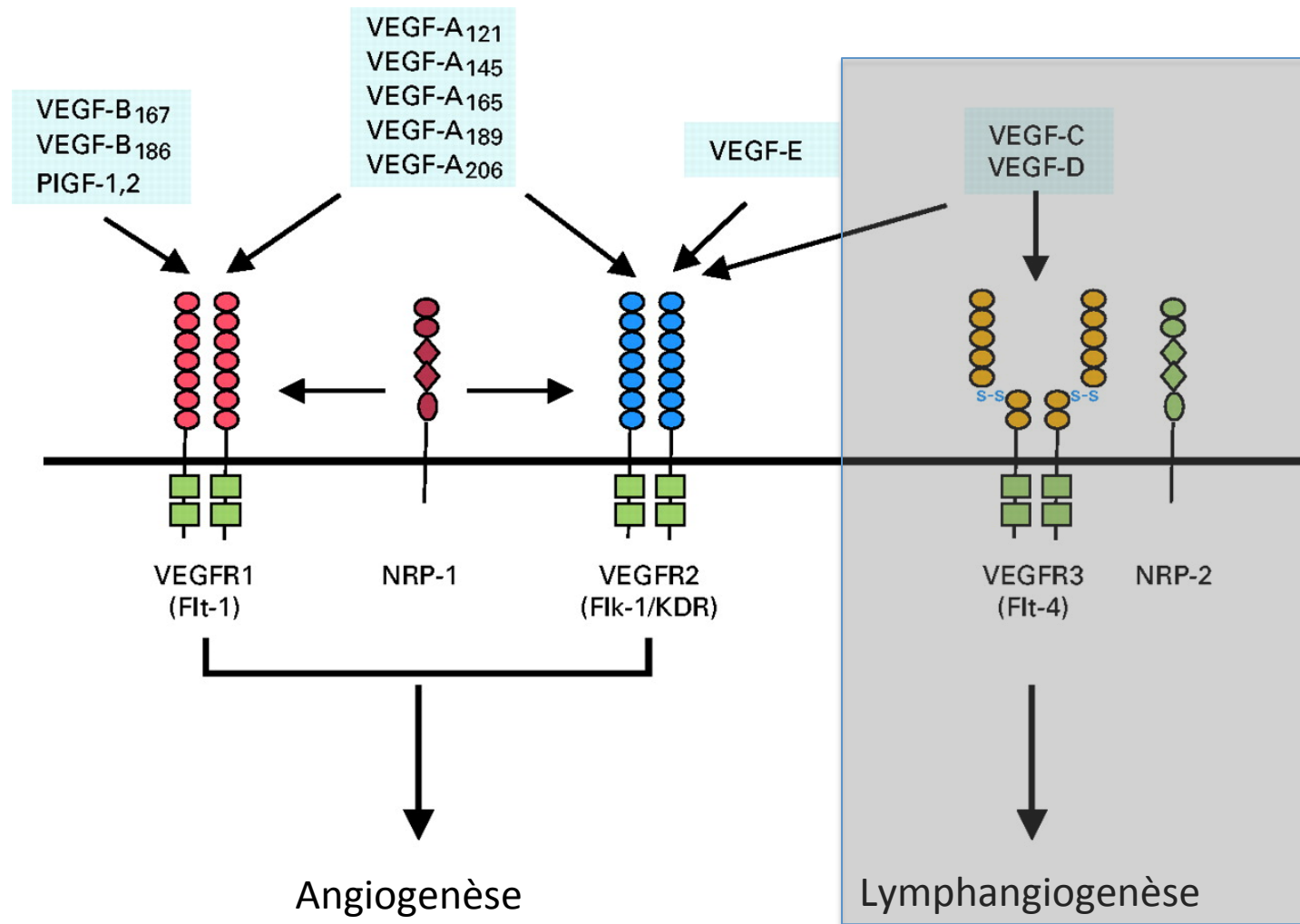
Mécanismes de l'angiogenèse

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



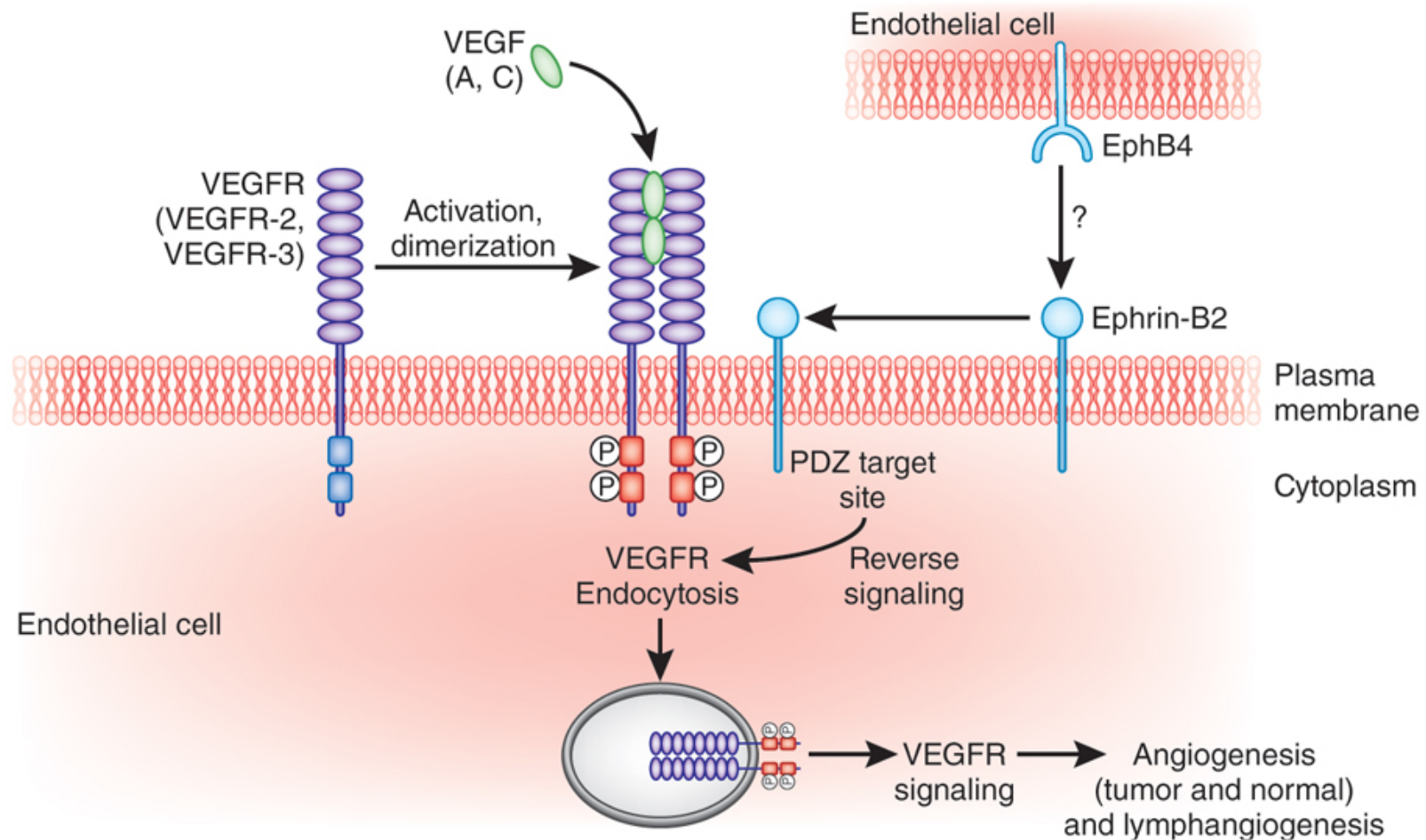
Mécanismes de l'angiogenèse: le VEGF

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



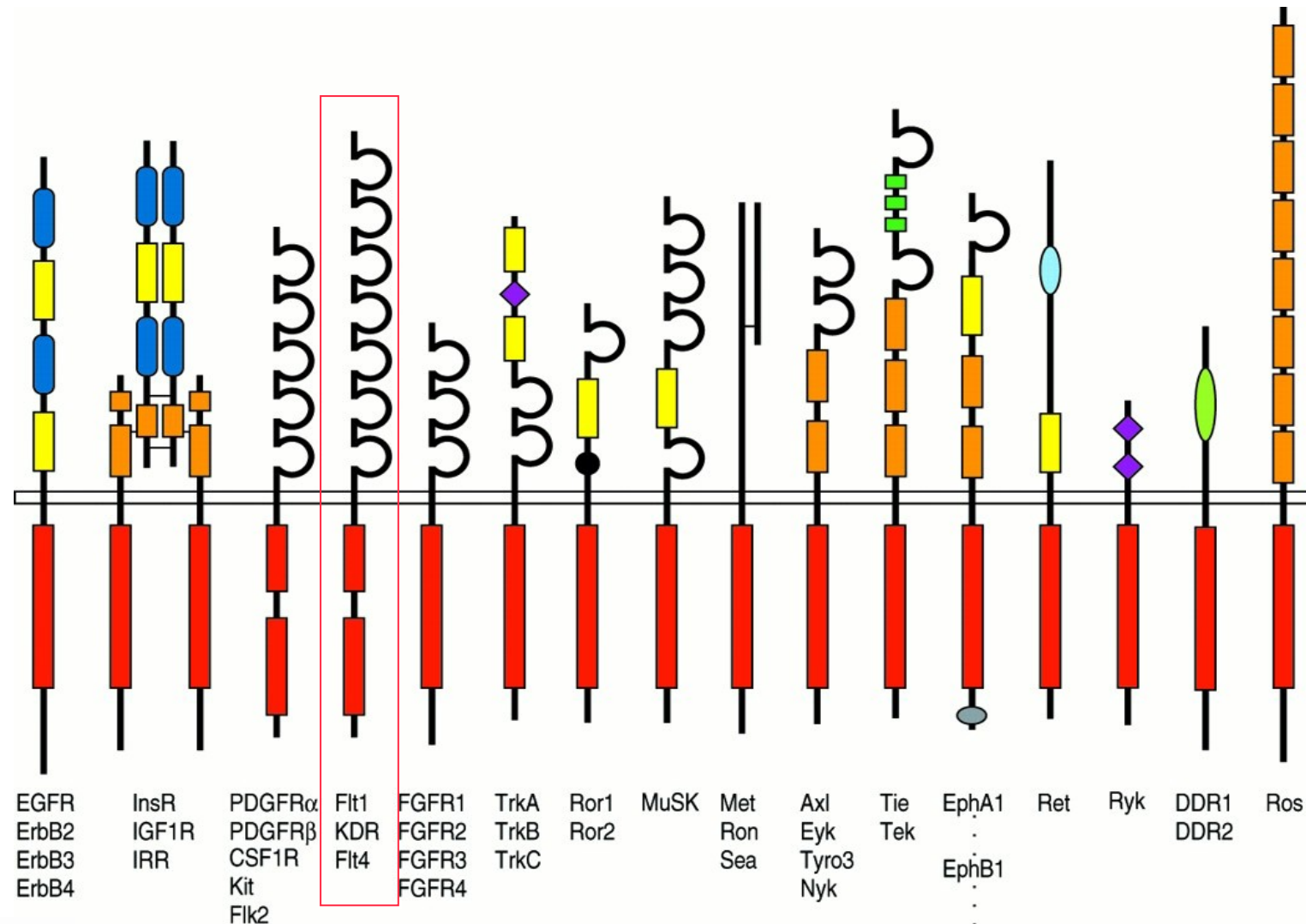
Mécanismes de l'angiogenèse: le VEGF

7^e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



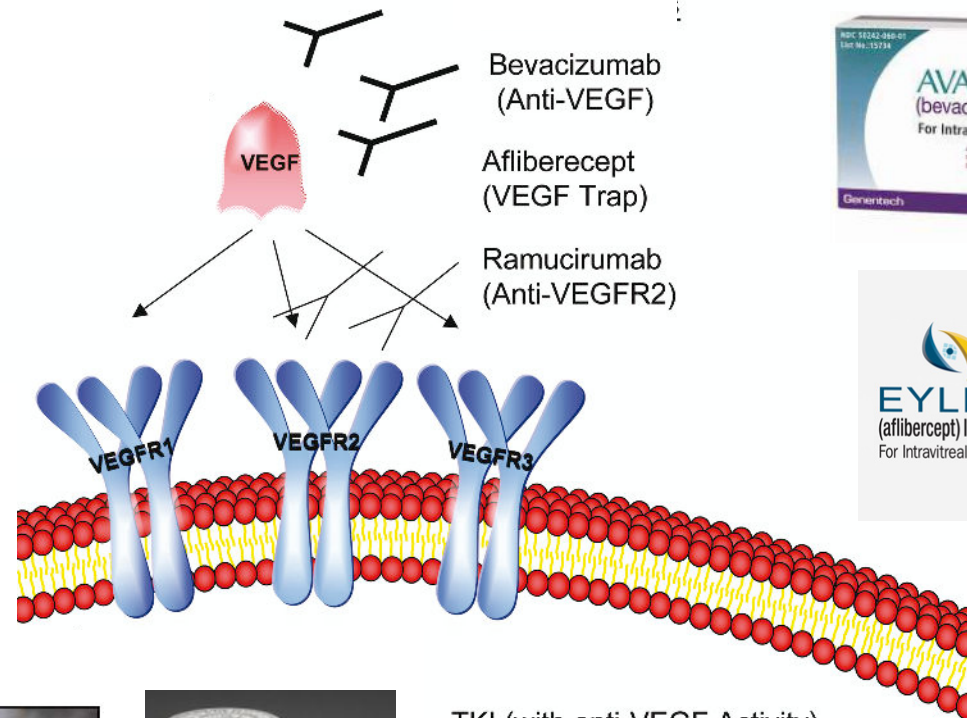
Mécanismes de l'angiogenèse: les récepteurs du VEGF..... et les autres !!!

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



Mécanismes de l'angiogenèse: les cibles

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



TKI (with anti-VEGF Activity)
 FDA Approved: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib
 Under Investigation: Axitinib, Cediranib, Regorafenib, Semaxanib, Torceranib, Vandetanib, Brivanib

Mécanismes de l'angiogenèse: les limites

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

- Coût....
- Pas de facteurs prédictifs:
de la réponse,
de l'efficacité ou
d'apparition de résistance
- Possibilité d'un effet « rebond » de l'anti-VEGF qui entrainerait une perte du bénéfice initial observé avec l'allongement de la survie sans progression.
- Le fait qu'une augmentation de la survie sans progression ne se traduise pas (forcément) par une augmentation de la survie globale suggère que la survie sans progression n'est (peut-être) pas un critère fiable pour les essais cliniques dans les cancers métastatiques....



Mécanismes de l'angiogenèse: l'avenir....

7e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

« La recherche a besoin d'argent dans deux domaines prioritaires : le cancer et les missiles antimissiles.

Pour les missiles antimissiles, il y a les impôts.

Pour le cancer, on fait la quête. »

Pierre Desproges

