

Inhibition de l'angiogenèse tumorale en situation adjuvante

Angiopoïétine et chimiothérapie métronomique au diapason ?

Gaël Deplanque

1 Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, France

<gdeplanque@hpsj.fr>

Ces dernières années ont vu, avec la publication de plusieurs grandes études contrôlées aux résultats négatifs (sein, côlon et bientôt mélanome), l'enterrement de nombre d'espoirs que la communauté oncologique pouvait porter sur l'efficacité des traitements anti-angiogéniques en situation adjuvante. Une équipe allemande de l'Université d'Heidelberg a tenté de revenir aux fondamentaux en explorant sur un modèle murin différents schémas de chimiothérapie associés à une inhibition de l'angiogenèse sur la voie de l'angiopoïétine-2 (Ang2) [1].

Modèle murin de métastases osseuses

Pour cela, ils ont utilisé un modèle murin de métastases osseuses et pulmonaires de cancer du sein avec injection orthotopique de la lignée 4T1 et un modèle murin de métastases pulmonaires résistant à l'inhibition du VEGF avec injection

sous-cutanée de la lignée LLC (*Lewis Lung Carcinoma*). Les techniques utilisées étaient nombreuses, avec en particulier de l'imagerie *in vivo* des métastases par bioluminescence, suivie par tomographie, histologie classique, densité des microvaisseaux, analyses transcriptionnelles variées et analyse du micro-environnement tumoral des métastases.

L'hypothèse principale était que, comme l'Ang2, ligand du récepteur TIE2, est produite de manière très précoce par les cellules endothéliales activées en réponse aux stimuli des cytokines pro-angiogéniques et endothélioatropes, son inhibition devait tarir la réponse vasculaire angiogénique tumorale et prévenir la croissance des métastases (*figure*).

Les principaux résultats confirment en effet que l'inhibition de l'Ang2 par un anticorps monoclonal murin limite le nombre et la croissance des métastases. De plus, alors qu'une chimiothérapie métronomique (CTM),

Mots clefs : pro-angiogéniques, angiopoïétines, efficacité chimiothérapie.

dont on trouvera une bonne revue dans la référence [2], est moins efficace que l'inhibition de l'Ang2, l'association CTM/inhibition d'Ang2 se montre hautement synergique et efficace dans la prévention des métastases. Cela reste vrai même dans le modèle murin résistant à l'action d'un anti-VEGF.

On pourra retenir de ce long article à l'iconographie précise et bien documentée les différents points suivants :
- la chimiothérapie métronomique interfère avec le recrutement de cellules myéloïdes vers les sites métastatiques où elles promeuvent la résistance aux anti-VEGF ; ce phénomène augmente le bénéfice thérapeutique de l'inhibition d'Ang2 ;
- les cellules endothéliales stimulées par l'Ang2 acquièrent un phénotype pro-inflammatoire caractérisé par l'activation autocrine de la voie de signalisation STAT3, entraînant la surexpression de molécules d'adhésion comme ICAM-1 et la sécrétion de chimiokines comme CCL2, créant un terrain propice à la croissance des métastases avec le recrutement par exemple de MAM (*metastasis-associated macrophages*) ;
- il existe donc un rationnel mécanistique et préclinique à l'association de l'inhibition d'Ang2 et d'une chimiothérapie métronomique.

Les limites évidentes de cet article sont bien évidemment le caractère purement murin ou *in vitro* des modèles utilisés et l'on peut raisonnablement se poser la question, au vu de la longueur du papier et des quelques centaines de souris sacrifiées, du nombre d'années et du nombre de milliers de patients qui seront nécessaires pour reproduire de tels résultats chez la femme en situation de recevoir un traitement adjuvant de son cancer du sein ?

Liens d'intérêts : L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Srivastava K. *Cancer Cell* 2014 ; 26 : 880-95.
2. André N. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 ; 11 : 413-31.

