

Commentaire d'article

récemment paru dans *Cancer Research* (Daenen LG, Roodhart JM, van Amersfoort M, et al. Chemotherapy enhances metastasis formation via VEGF-R1 expressing endothelial cells. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 6976-85.

Jacques Robert

Université de Bordeaux et Institut Bergonié, Bordeaux

r robert@bergonie.org

Quand la chimiothérapie stimule la croissance tumorale...

Il existe dans l'expérience de l'oncologue comme dans la littérature des observations déconcertantes d'accélération de la croissance tumorale sous chimiothérapie... Cet effet négatif de la chimiothérapie est souvent attribué à la résistance et l'on considère qu'il correspond en fait à l'évolution spontanée de la tumeur. Toutefois, si l'on admet qu'il s'agit bien d'une stimulation de la croissance tumorale par la chimiothérapie, quels mécanismes invoquer ? Quelles solutions apporter ? Une hypothèse est que la chimiothérapie induirait chez l'hôte une réaction permettant la stimulation de la croissance tumorale.

C'est avec ces questions en tête et cette hypothèse à vérifier que les auteurs ont cherché à concevoir un modèle susceptible de les éclairer. Ils ont traité des souris de deux souches différentes par des agents anticancéreux (paclitaxel ou cisplatine), puis ont injecté par voie intraveineuse, 4 jours plus tard (après qu'en principe les médicaments ont été entièrement évacués de l'organisme), des cellules malignes murines : un modèle de cancer du côlon, C26, et un modèle de mélanome, B16F10. Cette stratégie, aux dires des auteurs, permet d'évaluer les effets de l'hôte qui a reçu des cytotoxiques sur la dissémination tumorale, en dehors d'un effet direct de la chimiothérapie sur les cellules tumorales.

Les résultats sont sans ambiguïté : le paclitaxel augmente d'un facteur 3 et le cisplatine d'un facteur 6 le nombre de colonies tumorales observées dans les poumons, dans les deux modèles expérimentaux choisis. Les auteurs ont répété l'expérience chez des souris immunodéficientes, dépourvues de lymphocytes B et T et de cellules NK, et ont obtenu les mêmes résultats, excluant une médiation de ces effets par l'une des composantes de l'immunité adaptative. Ils font alors l'hypothèse que cette colonisation importante des poumons chez les animaux prétraités est due à une augmentation de l'adhésivité des cellules tumorales sur les cellules endothéliales ; effectivement, ils observent *in vitro* que les cellules

tumorales adhèrent de façon plus importante à des cellules endothéliales en culture prétraitées par paclitaxel ou cisplatine.

Après avoir exclu le rôle de protéines d'adhésion comme les intégrines et les molécules d'adhésion cellulaire ICAM et VCAM, ils observent dans les cellules endothéliales des poumons des animaux prétraités par cisplatine une augmentation significative de l'expression du récepteur de type 1 du VEGF (VEGF-R1 ou FLT1) sans modification des récepteurs VEGF-R2 (KDR) ; la même observation est répétée *in vitro*, montrant une action directe du cisplatine sur les cellules endothéliales en culture.

... les anti-angiogènes peuvent être mis à contribution

Comment montrer que la colonisation des poumons par les cellules tumorales des animaux prétraités est bien liée à l'augmentation de l'expression du VEGF-R1 ? En traitant les animaux, trois jours après leur chimiothérapie initiale, par un anticorps spécifique anti-VEGF-R1, les auteurs observent l'absence de stimulation par le cisplatine de la colonisation des poumons par les cellules tumorales. En revanche, un anticorps anti-VEGF-R2 se montre inactif dans la protection des effets délétères du prétraitement des animaux.

Le mécanisme par lequel cette protection de la formation de métastases pulmonaires par l'anticorps anti-VEGF-R1 n'est pas déterminé. On peut exclure un rôle direct du VEGF-R1 sur l'adhésivité des cellules tumorales aux cellules endothéliales. Une hypothèse est que la voie de signalisation en aval du VEGF-R1, qui inclut l'activation de la métalloprotéase MMP9, serait mise à contribution ; les effets de l'interruption de cette voie de signalisation sur la colonisation du poumon par les cellules tumorales injectées sont à l'étude.

Les auteurs concluent que leur étude apporte un « rationnel » à l'addition de molécules ciblant VEGF-R1 aux protocoles courants de chimiothérapie... Une idée certes intéressante, mais est-ce bien raisonnable ? Nous ne disposons pas d'inhibiteurs spécifiques de VEGF-R1, tant anticorps qu'inhibiteurs

de tyrosine kinase... Et ces derniers, on le sait, peuvent avoir un effet stimulant la formation de métastases : cela a été montré expérimentalement [1, 2]. David Malka avait déjà évoqué ce problème dans le numéro 22 de *VEGF Actu*.

Que faut-il penser de ces observations ? En premier lieu, le modèle n'est pas très pertinent : on ne traite pas les patients avant l'apparition de la tumeur, sauf dans les expériences de chimioprévention ! Et si les xénogreffes sous-cutanées de fragments tumoraux constituent un modèle, certes imparfait, mais validé dans de nombreuses situations, y compris grâce à l'étude de leur dissémination métastatique, l'injection intraveineuse de cellules tumorales nous entraîne assez loin de l'histoire naturelle des cancers. Par ailleurs, il apparaît difficile d'exclure une réaction générale d'affaiblissement des défenses immunitaires de l'organisme par la chimiothérapie : ce n'est pas parce que l'on peut mettre en évidence ce phénomène chez les souris immunodéficientes que la chimiothérapie n'induit pas cette même immunodéficience !

Enfin, quel est l'impact réel, dans la pratique clinique, de cette stimulation de la croissance et de la dissémination tumorale par la chimiothérapie ? S'il s'agissait d'un problème récurrent, il aurait été maintes fois signalé dans la littérature, sinon invoqué, au moins soupçonné... et les auteurs ne citent que deux articles, certes convaincants, à l'appui de leur hypothèse de départ [3, 4]. Je me tourne vers les cliniciens : sont-ils prêts à parier sur le développement d'associations systématiques d'agents anti-VEGF-R1 aux protocoles de chimiothérapie ? Car si les auteurs ont raison, c'est en aval des facteurs de croissance comme le VEGF qu'il faut agir, et les inhibiteurs du VEGF, bevacizumab ou aflibercept, ne peuvent jouer ce rôle.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Pàez-Ribes M, et al. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220-31.
2. Ebos JM, et al. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 232-9.
3. El Sharouni SY, et al. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2184-9.
4. Bourhis J, et al. *Laryngoscope* 1994 ; 104 : 468-72.