

# Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives

## *Metronomic chemotherapy in 2011: update and perspectives*

Article reçu le 19 septembre 2010,  
accepté le 22 mai 2011  
Tirés à part : Z. Benbrahim

Zineb Benbrahim<sup>1</sup>, Christophe Massard<sup>2</sup>, Omar El Mesbahi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU Hassan-II, service d'oncologie médicale, Aile D4, route Sidi Harazem, Fès, Maroc

<zineb247@hotmail.com>

<sup>2</sup> Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

Pour citer cet article : Benbrahim Z, Massard C, El Mesbahi O. Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1447-1454.  
doi : 10.1684/bdc.2011.1493.

**Résumé.** L'angiogenèse est un élément essentiel pour la croissance et la métastase de nombreux cancers. Son inhibition s'est progressivement imposée et bénéficie d'un développement intensif. Des études pré-cliniques suggèrent que l'administration fréquente et à faibles doses de certains agents cytotoxiques conventionnels augmente leur activité anti-angiogénique. D'autres essais cliniques confirment, par ailleurs, l'intérêt de cette chimiothérapie métronomique en termes de bénéfice clinique et de prolongation de survie. La combinaison de la chimiothérapie métronomique avec l'hormonothérapie, les inhibiteurs de l'angiogenèse et la radiothérapie augmente l'efficacité de ce protocole thérapeutique. Plusieurs biomarqueurs sont en cours d'étude pour prédire l'utilisation optimale de ces molécules. Nous présentons dans cet article une revue descriptive des études expérimentales et cliniques publiées concernant cette approche et nous discutons ses intérêts et ses limites. ▲

**Abstract.** Angiogenesis is crucial for the growth and metastasis of many cancers. A series of new inhibitors of angiogenesis are now in intensive development. Recent preclinical studies suggest that frequent administration of certain conventional cytotoxic agents at low doses increases their putative antiangiogenic activity. Moreover, many clinical trials confirm efficacy of this metronomic chemotherapy in terms of clinical benefit and survival prolongation. Combining metronomic chemotherapy with hormone therapy, angiogenesis inhibitors and radiotherapy increases efficacy. Many biomarkers are used to predict optimal drugs and appropriate use of them. This review describes experimental and clinical studies published and discuss its potential uses and limits. ▲

**Mots clés :** chimiothérapie, métronomique, anti-angiogénique

**Key words :** chemotherapy, metronomic, antiangiogenic

## Introduction

L'angiogenèse est un processus complexe qui aboutit à la néovascularisation normale (formation de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants). Il s'agit d'un phénomène indispensable à la croissance, au développement ainsi qu'à la cicatrisation tissulaire normale, mais aussi à la croissance locale des cancers et leur dissémination métastatique. Les mécanismes de cette angiogenèse sont sujets de plusieurs études permettant de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont but de cibler non seulement les cellules tumorales, mais aussi le compartiment vasculaire tumoral [1]. Plusieurs agents cytotoxiques

classiques peuvent être utilisés pour inhiber la prolifération cellulaire endothéliale et donc l'angiogenèse tumorale. Néanmoins, les doses usuelles de cette chimiothérapie requièrent une administration intermittente de trois à quatre semaines. En cours de cette période de récupération, la prolifération cellulaire et la néovascularisation tumorale reprennent. La chimiothérapie métronomique, en revanche, se réfère à l'utilisation d'agents de faibles doses avec une administration plus fréquente (souvent tous les jours) et des pauses rythmiques ciblant les cellules endothéliales plutôt que la prolifération des cellules tumorales [2].

## Définition

La chimiothérapie métronomique est l'administration des agents de chimiothérapie conventionnels de façon fréquente à des doses inférieures à la dose maximale tolérée sans interruptions prolongées et cela dans le but d'obtenir un effet anti-angiogénique avec toxicité modérée [3]. Ce concept permet de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques en utilisant les agents de chimiothérapie conventionnels [4]. En effet, cette résistance tumorale acquise à la chimiothérapie conventionnelle est considérée comme liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, ce qui génère une sélection de souches résistantes. La chimiothérapie métronomique avec son effet anti-angiogénique peut être en mesure de contourner cette résistance car elle cible des cellules génétiquement stables notamment les cellules endothéliales nouvellement formées [5] (*tableau 1*). En outre, cette administration métronomique de la chimiothérapie entraîne une diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs, une diminution de leur fonction inhibitrice de l'activité de lymphocytes T et NK ainsi qu'une maturation des cellules dendritiques, stimulant ainsi la réponse immune antitumorale. En fin, l'induction de la dormance tumorale par quiescence cellulaire ou dormance angiogénique constitue un autre mécanisme pouvant contribuer au contrôle de la maladie cancéreuse.

## Bases expérimentales d'une chimiothérapie métronomique

Plusieurs modèles précliniques ont permis de montrer l'intérêt d'une chimiothérapie métronomique seule ou en association avec d'autres molécules.

Browder *et al.* ont démontré que le cyclophosphamide donné selon un protocole de 170 mg/kg tous les six jours était trois fois plus efficace que le protocole classique dans le traitement de souris immunocompétentes greffées de lignées de carcinomes pulmonaires de Lewis ou de cancers du sein [EMT-6] sensibles à résistantes aux cyclophosphamides [5]. Selon Man *et al.*, le cyclophosphamide métronomique (10-40 mg/kg par jour) a permis de retarder la croissance tumorale et de prolonger la survie sans métastases des souris nues xéno-greffées de cancer du sein, du côlon ou de mélanomes [7].

D'autres études publiées par l'équipe de Klements *et al.* ont montré l'intérêt de faibles doses de vinblastine par rapport à celles recommandées pour tuer les lignées tumorales de neuroblastome et bloquer la croissance vasculaire du stroma tumoral [11].

Plusieurs autres cytotoxiques ont bénéficié d'essais précliniques pour le développement de stratégies de chimiothérapie métronomique. En effet, les analogues de la camptothécine (359 nmol/kg administrée sur six jours) ainsi que la gemcitabine métronomique (1 mg/kg

**Tableau 1.** Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique.

	Chimiothérapie conventionnelle	Chimiothérapie métronomique
Mécanisme d'action	Direct par induction de mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : quotidien ou hebdomadaire
Dose	Dose maximale tolérée (DMT)	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)
Effets secondaires	Recours aux traitements de support plus fréquent	Recours aux traitements de support moins fréquent
Évaluation	Critères d'évaluation bien établis	Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie fonctionnelle

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978793>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978793>

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