

Association d'un β -bloqueur à la chimiothérapie ?

D'après un article de Pasquier *et al.*
paru dans *Oncotarget* en octobre 2011 [1]

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Paris
<bernard.levy@inserm.fr>

Il arrive parfois qu'un vieux médicament, dont le coût de développement est largement amorti et la pharmacocinétique et la toxicité bien connues, trouve une indication nouvelle et rende de nouveaux services importants dans un domaine où on ne dispose pas (encore) de produits développés pour ce besoin spécifique. Les dermatologues pédiatres qui doivent traiter des hémangiomes infantiles sévères, parfois très invalidants, utilisent depuis quelques années le propranolol pour traiter ces tumeurs vasculaires. Ce nouveau traitement, dont les utilisateurs avouent avoir découvert les nouvelles propriétés par hasard, a révolutionné le traitement des hémangiomes infantiles graves depuis 2008 [2, 3].

Cet article publié par une équipe marseillaise associée à un institut de cancérologie pédiatrique australien fait le point sur cette question et apporte des éléments expérimentaux et prospectifs importants.

Qu'est-ce que le propranolol ?

Le propranolol est l'un des premiers bêta-bloqueurs développé dans les années 1960-70. On distingue deux types de récepteurs β , nommés $\beta 1$ et $\beta 2$:

– La stimulation des récepteurs postsynaptiques $\beta 1$ entraîne :

- des effets cardiaques inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs avec augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène du myocarde ;
- une augmentation de la sécrétion de rénine par le rein.

– La stimulation des récepteurs post-synaptiques $\beta 2$ entraîne une vasodilatation, une bronchodilatation, un relâchement utérin, ainsi que des effets métaboliques et des effets inotrope et chronotrope positifs mineurs. La stimulation des récepteurs pré-synaptiques $\beta 2$ augmente la libération de noradrénaline.

L'inhibition de ces récepteurs adrénergiques β provoque une diminution ou une suppression des effets dus à leur stimulation

par les catécholamines endogènes. Les effets seront d'autant plus importants que la stimulation endogène était importante. Les effets des β -bloqueurs sont essentiellement cardiovasculaires : ils ralentissent le cœur, diminuent son travail et réduisent ses besoins en oxygène, ce qui permet de les utiliser dans le traitement préventif de l'angor et dans les suites de l'infarctus du myocarde. Les β -bloqueurs ne sont pas de véritables hypotenseurs car ils n'abaissent pas, à doses thérapeutiques, la pression artérielle normale. Outre son activité β -bloquante, le propranolol a un effet propre, stabilisant de membrane, qui ralentit les échanges ioniques transmembranaires.

On ne connaît rien de possibles effets du propranolol sur l'angiogenèse normale et pathologique.

β -bloqueurs et cancer

Bien qu'on ait rapporté, il y a plus de 20 ans, un effet bénéfique des β -bloqueurs dans la progression de cancers [1], l'usage, largement empirique du propranolol dans le traitement des hémangiomes pédiatriques a attiré l'attention des chercheurs sur ses éventuelles propriétés anti-angiogènes. Plusieurs études *in vitro* ont démontré des effets anti-prolifératifs, anti-migratoires et cytotoxiques du propranolol, en particulier sur des cellules d'adénocarcinome pulmonaire, de cancer colique, de cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas et de l'estomac [toutes les références correspondantes sont données dans l'article de Pasquier *et al.* qui a servi de base à cette mise au point [1]. *In vivo*, le propranolol a également montré des propriétés bénéfiques dans plusieurs modèles expérimentaux. Il a de forts effets préventifs dans des modèles de cancer du poumon et du pancréas induits chimiquement, mettant en jeu des mécanismes anti-angiogènes et immuno-stimulants.

Dans la pratique clinique, on a rapporté des effets bénéfiques du propranolol chez des patientes atteintes de cancer du sein

[5, 6]. Trois études rétrospectives suggèrent que l'existence d'un traitement par β -bloqueur avant le diagnostic de cancer du sein et/ou en même temps que la chimiothérapie est associée à un meilleur pronostic [6, 7].

Pasquier *et al.* ont étudié les effets du propranolol sur l'efficacité de différentes chimiothérapies en potentialisant leurs effets anti-prolifératifs et/ou anti-angiogènes dans des modèles expérimentaux de cancers du sein triple-négatifs.

Les expériences menées *in vitro* démontrent un effet anti-prolifératif dose-dépendant du propranolol pour 9 types de cellules tumorales humaines et dans des lignées de cellules non pathologiques. Des expériences de culture de cellules sur Matrigel mettent en évidence un effet anti-angiogène puissant du propranolol à des concentrations non toxiques (< 50 μ M) ; le β -bloqueur n'a cependant pas d'effet sur les vaisseaux constitués. L'association du 5-fluorouracil (5-FU) ou du paclitaxel avec le propranolol a des effets synergiques, additifs ou antagonistes sur la prolifération cellulaire *in vitro* en fonction du type cellulaire et des concentrations testées. Les cellules de cancer du sein et les cellules endothéliales sont les plus sensibles à l'association chimiothérapie-propranolol qui potentialise alors les effets anti-angiogènes du 5-FU et du paclitaxel.

Dans un modèle *in vivo* de xénotgreffe de cellules de cancer du sein triple-négatif, le propranolol seul n'induit qu'un effet antitumoral transitoire et discret sans augmenter la médiane de survie. Toutefois, l'association propranolol - chimiothérapie améliore la médiane de survie des animaux par rapport à la chimiothérapie seule : +19 % vs. 5-FU seul et +79 % vs. paclitaxel seul ; $p < 0,05$. Ces résultats suggèrent fortement que le propranolol potentialise les effets anti-angiogènes et anti-tumoraux de la chimiothérapie et devraient susciter des études cliniques prospectives.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Pasquier E, *et al.* *Oncotarget* 2011 ; 2 : 797-809.
2. Leaute-Labreze C, *et al.* *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2649-51.
3. Zimmermann AP, *et al.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010 ; 74 : 338-42.
4. Schuller HM, *et al.* *Carcinogenesis* 1989 ; 10 : 1753-5.
5. Powe DG, *et al.* *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 511-2.
6. Powe DG, *et al.* *Oncotarget* 2010 ; 1 : 628-38.
7. Melhem-Bertrandt A, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2645-52.