



Le foie, terre d'accueil DES MÉTASTASES

Les métastases de plusieurs types de cancers s'établissent au niveau du foie, un phénomène qui est généralement associé à un faible taux de survie. Des travaux récents suggèrent que cette localisation préférentielle serait causée par l'action proinflammatoire des cellules hépatiques qui crée un milieu d'accueil idéal pour l'établissement et la croissance des métastases.

LE DANGER DES MÉTASTASES

Bien que le cancer soit une maladie très dangereuse, il est très souvent possible de la combattre avec succès à l'aide de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie lorsque la tumeur demeure localisée dans un organe donné. C'est surtout lorsque les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur principale et colonisent d'autres organes sous forme de métastases que le cancer devient une réelle menace pour la survie. D'ailleurs, environ 90 % de tous les décès liés au cancer sont une conséquence directe de l'impact meurtrier de ces métastases, en particulier lorsqu'elles touchent les organes essentiels à la survie comme le cerveau, les poumons ou encore le foie.

UNE GRAINE DANS UN TERREAU

L'établissement des métastases dans un organe donné demeure l'un des grands mystères de la biologie du cancer. Il y a plus de 130 ans, le médecin britannique Stephen Paget avait déjà remarqué que la localisation des métastases variait énormément selon le type de cancer: il observa que les cancers du sein ont tendance à métastaser au niveau du foie, du cerveau et des poumons,

tandis que celui de la prostate colonise préférentiellement les os. Pour expliquer ces différences, il proposa le modèle de la « graine dans le terreau », selon lequel la formation de métastases requiert non seulement la dispersion des cellules cancéreuses (la graine), mais aussi la présence d'un environnement réceptif à ces cellules (le terreau) au sein d'un organe donné.

Le foie est particulièrement intéressant pour comprendre ce phénomène, car cet organe est un site privilégié d'établissement des métastases provenant de plusieurs types de cancers, en particulier les tumeurs colorectales. Les vaisseaux sanguins des intestins étant directement connectés au foie par la veine porte, cette proximité immédiate fait en sorte qu'environ 70 % des patients touchés par un cancer du côlon de stade avancé vont développer des métastases au niveau hépatique. Cependant, plusieurs autres cancers métastatiques qui ne sont pas en contact direct avec le foie se localisent dans cet organe, notamment ceux du sein, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du poumon, du rein et de la peau (mélanomes). Il est donc clair que le foie possède

certaines caractéristiques qui le rendent plus susceptible d'être colonisé par les cellules métastatiques en circulation.

FOYER INFLAMMATOIRE

Des résultats d'une étude préclinique récemment publiés dans le prestigieux *Nature* permettent pour la première fois de mieux comprendre ce phénomène (1). En utilisant un modèle de tumeur pancréatique chez la souris, les chercheurs ont tout d'abord montré que la présence de la tumeur provoquait une inflammation systémique, causée par la sécrétion d'une molécule inflammatoire dans la circulation (l'interleukine-6). Les cellules du foie (hépatocytes) répondent à ce signal en produisant une classe de protéines fibreuses (sérum amyloïde A ou SAA) qui, en se déposant à proximité des cellules, créent une matrice qui favorise l'adhérence de cellules immunitaires inflammatoires et des cellules cancéreuses en circulation. En d'autres mots, la propension des cellules cancéreuses à se localiser au niveau du foie est directement liée à une réponse inflammatoire des hépatocytes à la présence d'une tumeur dans l'organisme, qui lui permet d'orchestrer la fabrication d'un terreau favorable à l'implantation des métastases.

Une analyse faite sur des patients atteints d'un cancer du pancréas ou du côlon avec des métastases au foie montre une augmentation des taux SAA, et que plus cette hausse est importante, moins bonnes sont les chances de survie. Ces résultats suggèrent donc que l'élaboration de moyens thérapeutiques permettant de supprimer la réponse inflammatoire au niveau du foie et cette production de SAA pourrait permettre d'éviter la formation de métastases hépatiques chez les personnes touchées par le cancer.

En attendant, il faut se rappeler que d'autres conditions métaboliques peuvent influencer la production d'interleukine-6 et le développement de conditions inflammatoires susceptibles d'augmenter la réceptivité du foie aux métastases, la plus importante étant l'obésité. Maintenir un poids santé, adopter une alimentation riche en végétaux et demeurer actif demeurent à l'heure le meilleur moyen de réduire l'inflammation chronique pour diminuer le risque de cancer ainsi que d'améliorer les chances de survie pour les personnes atteintes par la maladie.

(1) Lee JW et coll. Hepatocytes direct the formation of a pro-metastatic niche in the liver. *Nature* 2019; 567: 249-252.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

