



## Jean-Pierre Armand

Institut Claudius Regaud, Centre régional de lutte contre le cancer  
20-24, rue du Pont Saint-Pierre, 31052 - Toulouse cedex 3

*Propos recueillis par Nathalie Charbonnier*

### Quelles sont les grandes différences entre anticorps monoclonaux (mabs) et les petites molécules (inibs) utilisés en cancérologie ?

Les mabs et les inibs présentent des caractéristiques qui leur sont propres, en particulier leur mécanisme d'action, leur mode et leur voie d'administration et leur fabrication.

La fabrication des mabs est difficile et complexe, et c'est d'ailleurs une question qui pose problème à certaines agences d'enregistrement américaines notamment pour l'homologation de produits « biosimilaires » : comment reconnaître que différents anticorps monoclonaux présentent le même degré d'activité et une toxicité identique ?

En termes de mécanisme d'action, les anticorps monoclonaux doués d'une grande spécificité interagissent avec des cibles extracellulaires, tandis que les inibs se fixent sur des cibles intracellulaires moins sélectives. L'avantage des mabs par rapport aux inibs, c'est que l'on sait ce que l'on vise et on connaît la toxicité attendue. Des travaux en cours pour mieux cerner les mécanismes d'action des mabs et des inibs ont montré un effet « immunologique » de certains mabs, comme par exemple le trastuzumab et le bevacizumab qui se lieraient au site extracellulaire mais aussi à des cellules immunocompétentes, favorisant ainsi une apoptose des cellules tumorales.

Les voies et modes d'administration de ces deux classes sont différents : doués d'un effet puissant en association à la chimiothérapie qu'ils potentialisent, les anticorps monoclonaux sont administrés

en intraveineux tandis que les petites molécules utilisées en monothérapie, parfois en alternative à la chimiothérapie, se présentent sous forme orale ; différents essais de phase III menés avec des association chimiothérapie-inibs ont montré une absence d'efficacité et une toxicité supérieure à celle observée avec les inibs seuls. Une des questions à laquelle il serait intéressant de répondre avec les anticorps monoclonaux sera d'identifier quel est l'acteur majeur lorsqu'ils sont associés à la chimiothérapie : s'il s'agit du mab, ce serait une bonne nouvelle : cela signifierait la possibilité d'envisager une chimiothérapie avec de faibles doses et de potentialiser son efficacité avec l'anticorps monoclonal, avec une association moins toxique. Les formes orales pour les traitements anticancéreux, comme c'est le cas en particulier des petites molécules inibs, sont intéressantes car elles évitent aux patients les déplacements répétés à l'hôpital ; mais nous devons être prudents car elles favorisent aussi la non compliance au traitement, en particulier liée à leur toxicité digestive comme les diarrhées et la toxicité cutanée. Nous sommes parfaitement à l'abri de ces risques avec les anticorps monoclonaux administrés à l'hôpital. Concernant la biodisponibilité, il est habituel de dire que la diffusion des inibs serait supérieure à celle des mabs dans le cerveau et dans d'autres territoire protégés à distance de la tumeur... Mais actuellement, nous n'avons pas de données d'efficacité clinique démontrant un retentissement majeur en faveur des inibs. Par contre,

les résultats préliminaires d'études menées avec le bevacizumab anticorps monoclonal anti- VEGF dans le gliome, indiquent une activité intéressante. Il est possible qu'une rupture de la barrière hémato-encéphalique survienne lors du développement de tumeurs cérébrales, facilitant ainsi l'entrée des anticorps monoclonaux au sein du système nerveux central.

### Comment choisir entre mabs et inibs ?

En termes de résultats cliniques je suis très impressionné par les mabs d'autant que les premiers essais de phase I ne suggéraient que des effets modérés. Différentes études de phase III avec les mabs associés à la chimiothérapie ont mis en évidence une efficacité très significative avec pour la première fois, dans plusieurs indications et à des stades métastatiques, des allongements de survie globale et de survie sans progression jamais vus auparavant. C'est un peu l'inverse qui a été observé avec les inibs dont les études initiales laissaient espérer des effets très intéressants et qui ont donné dans les grands essais cliniques des résultats moins probants, notamment au niveau de la durée de leur action. Pour la pratique, un point que je retiens avec les mabs moins habituel avec les inibs, c'est leur efficacité assez constante dès qu'il existe une forte activité angiogénique, que l'on retrouve dans toutes les tumeurs y compris certaines tumeurs rares.

Bien que nous disposions maintenant de nombreuses données avec ces nouvelles thérapeutiques ciblées, nous n'avons toujours pas de réponse à la question essentielle : « Quels sont les patients qui vont le mieux répondre à ce type de traitement ? » Il nous manque encore un marqueur prédictif de réponse au traitement comme il en existe par exemple pour les traitements anti-HER2.